

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

А.Б. Юркевич, И.И. Бурак

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Рекомендовано Учебно-методическим объединением Республики Беларусь по медицинскому образованию по специальности высшего образования 1-790108 «Фармация» в качестве пособия для студентов высших учебных заведений.

УДК 613 : 374 : 615 (07)

ББК 51.20 я 73

Ю 74

Рецензенты:

кафедра технологии лекарственных форм ГУО ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия» (зав. кафедрой, доктор фармацевтических наук, профессор Е.В. Флисюк);

ведущий научный консультант РУП «Белмедпрепараты», доктор фармацевтических наук, заслуженный работник промышленности Республики Беларусь В.М. Царенков;

заведующий отделом дистанционного обучения УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», доцент, кандидат фармацевтических наук Н.Д. Яранцева

Юркевич, А.Б.

Ю 74 Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств: пособие/А.Б. Юркевич, И.И. Бурак. – Витебск: ВГМУ, 2014.- 422 с.

ISBN 978-985-466-319-7

пособие написано в соответствии с программой по фармацевтической технологии для студентов фармацевтического факультета высших медицинских учреждений, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь и состоит из теоретической части, включающей вопросы по фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств, практических навыков, тестовых заданий, ситуационных задач и литературы.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебно-методическим Советом Витебского государственного медицинского университета, протокол № 6 от 19.06.2013 г.

УДК 613 : 374 : 615 (07)

ББК 51.20 я 73

© Юркевич А.Б., И.И.Бурак, 2014

© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2014

ISBN 978-985-466-319-7

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	5
РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ТЕХНОЛОГИЮ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	5
Краткая история развития фармацевтической технологии	6
Вспомогательные вещества	11
Лекарственные формы	21
Контрольные вопросы	25
РАЗДЕЛ 2. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	26
Право на фармацевтическую работу	26
Нормирование состава прописей лекарственных средств	28
Нормирование качества лекарственных средств	32
Нормирование условий изготовления лекарственных средств	34
Нормирование технологического процесса изготовления лекарственных средств, выполнения правил упаковки и оформления	37
Контрольные вопросы	40
РАЗДЕЛ 3. ДОЗИРОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	40
Средства измерения. Метрологический контроль.	42
Дозирование по массе	43
Дозирование по объему и каплям	47
Контрольные вопросы	51
РАЗДЕЛ 4. ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ.	51
Особенности технологии изготовления порошков.	53
Технология порошков с фармацевтическими субстанциями списков «А» и «Б». Тритурации	59
Технология порошков с пахучими, красящими фармацевтическими субстанциями и экстрактами	61
Контрольные вопросы	64
РАЗДЕЛ 5. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.	64
Условия получения, сбора и хранения воды очищенной	72
Технологии получения воды очищенной в аптеках	74
Растворы, применяемые в медицинской практике. Способы обозначения концентрации жидкого лекарственного средства	77
Растворимость фармацевтических субстанций. Факторы, влияющие на растворимость	80
Процеживание и фильтрование растворов	82
Технологическая схема изготовления растворов в аптеке. Особые	83

случаи технологии изготовления растворов	
Изготовление концентрированных растворов для бюреточной установки. Технология микстур	86
Стандартные растворы. Разведение стандартных фармакопейных жидкостей	97
Технология неводных растворов	101
Растворы высокомолекулярных соединений	111
Технология растворов ВМС в зависимости от строения их молекул	112
Технология коллоидных растворов в зависимости от состава мицелл	118
Технология суспензий	123
Технология эмульсий	133
Технология капель для внутреннего и наружного применения	141
Технология водных извлечений из лекарственного растительного сырья	148
Технология водных извлечений из растительного сырья, содержащего алкалоиды, сердечные гликозиды, эфирные масла	150
Технология водных извлечений из растительного сырья, содержащего сапонины, дубильные вещества, антрагликозиды, феногликозиды	161
Технология водных извлечений из растительного сырья, содержащего слизи и из экстрактов-концентратов	163
Контрольные вопросы	166
РАЗДЕЛ 6. ТЕХНОЛОГИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	168
Технология линиментов	169
Характеристика мазей	174
Мазевые основы	177
Технология гомогенных, эмульсионных, суспензионных и комбинированных мазей	182
Технология паст	187
Контрольные вопросы	192
РАЗДЕЛ 7. ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ	193
Характеристика суппозиторий	193
Суппозиторные основы	195
Технология суппозиторий	196
Контрольные вопросы	204
РАЗДЕЛ 8. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	204
Создание асептических условий в аптеках	205
Стерильные лекарственные формы. Особенности инъекционного и инфузионного введения лекарственных средств в организм	212
Технология растворов для инъекций	215

Дисперсионные среды для инъекционных растворов.	217
Требования Государственной фармакопеи Республики Беларусь к воде для инъекций	220
Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для изготовления стерильных растворов. Фильтрование инъекционных и инфузионных растворов	222
Стабилизация инъекционных растворов	224
Технология изотонических и физиологических растворов	227
Технология инъекционных растворов из термолабильных субстанций, суспензий и эмульсий для инъекций	240
Технология лекарственных форм с антибиотиками	242
Технология лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни	253
Технология глазных капель, примочек	260
Технология глазных мазей и мазей с антибиотиками	274
Контрольные вопросы	278
РАЗДЕЛ 9. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ	278
НЕСОВМЕСТИМОСТИ	
Контрольные вопросы	295
2. ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ	296
3. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	305
4. ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ	323
ПРИЛОЖЕНИЯ	388
Литература	416
Содержание	419

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебное пособие по фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств преследует цель научить будущего провизора изготавливать различные лекарственные формы, оформлять к реализации и оценивать их качество в условиях аптеки. Учебное пособие включает теоретическую часть, лабораторные работы с алгоритмом их выполнения, тестовые задания, ситуационные и расчетные задачи с примерами решения, контрольные вопросы по темам.

В теоретической части пособия изложены теоретические и методологические аспекты фармацевтической технологии, классификации фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, принципы государственного нормирования изготовления лекарственных средств в Республике Беларусь, а также методы дозирования лекарственных средств. Большое внимание уделено технологии аптечного изготовления порошков, водных, неводных и коллоидных растворов, суспензий, эмульсий, водных извлечений из лекарственного растительного сырья, линиментов, мазей, суппозиторий, стерильных лекарственных средств, лекарственных средств, применяемых в офтальмологической практике, средств для новорожденных и детей до 1 года жизни, в том числе с антибиотиками. Рассмотрены вопросы физической, физико-химической, химической несовместимостей лекарственных средств и пути их преодоления.

Учебное пособие составлено с учетом основной и дополнительной литературы, рекомендованной типовой учебной программой по фармацевтической технологии, Государственной фармакопеей Республики Беларусь, Надлежащей аптечной практикой. При разработке пособия использованы материалы принятых в Республике Беларусь Законов «О здравоохранении», «О лекарственных средствах», имеются ссылки на утвержденные в последние годы приказы и постановления. Такое сочетание основных теоретических положений фармацевтической технологии с нормативными правовыми актами будет способствовать выработке у будущих провизоров фармацевтического мышления, формированию прочных знаний и умений и успешному применению их в практической работе.

Учебное пособие также может быть использовано студентами высших учебных заведений по специальности «Фармация» заочной формы обучения, слушателями ФПК, практическими работниками аптечных и фармацевтических организаций, ветеринарными фармацевтическими работниками.

1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ТЕХНОЛОГИЮ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



В настоящее время невозможно представить жизнь общества без лекарственных средств, так как организация лекарственного обеспечения позволяет обеспечивать комфортную и продолжительную жизнедеятельность человека. Еще более 100 лет назад Н.И. Пирогов указывал на то, что будущее принадлежит медицине лекарственных средств, а академик И.П. Павлов отмечал, что лекарственное средство является универсальным оружием врача и никакие хирургические, акушерские или другие вмешательства не обходятся без использования лекарственных средств. Действительно, в настоящее время более 90 % всех назначений врача приходится на использование лекарственных средств. Лекарственное средство является важным условием профилактики, восстановления и укрепления здоровья, а иногда и сохранения жизни человека.

Созданием лекарственных средств занимается отдельная отрасль научных знаний, основанная на современных достижениях науки и техники - фармацевтическая технология. Она является одним из основных разделов современной **фармации** (греч. *pharmakeia* - лекарство), представляющей комплекс наук и практических знаний, связанных с изысканием, получением, исследованием, хранением и реализацией лекарственных средств. Фармацевтическая технология разрабатывает научные основы получения лекарственных средств. Она включает фармацевтическую технологию промышленного производства и фармацевтическую технологию аптечного изготовления лекарственных средств.

Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств - это наука об изготовлении лекарственных средств в условиях аптеки по индивидуальным прописям и требованиям организаций здравоохранения.

Целью фармацевтической технологии аптечного изготовления является разработка методов получения качественных, безопасных и эффективных лекарственных средств для конкретного пациента.

Задачи фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств:

- ✓ теоретическое обоснование и совершенствование существующих, а также разработка новых методов изготовления лекарственных средств;
- ✓ эффективное использование технологического оборудования и средств механизации в аптеках;

- ✓ расширение ассортимента фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для аптечного изготовления лекарственных средств;
- ✓ совершенствование имеющихся в настоящее время и разработка перспективных вспомогательных материалов и упаковочных средств;
- ✓ разработка современных методов оценки качества лекарственных средств.

Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств как наука дифференцируется на *общую и частную*. Общая технология аптечного изготовления лекарственных средств включает методологию, теоретические основы, государственное нормирование, дозирование и другие разделы. Частная технология аптечного изготовления лекарственных средств включает технологии твердых, жидких, мягких, парентеральных лекарственных форм, а также лекарственных форм, изготавливаемых в асептических условиях, извлечений из лекарственного растительного сырья и других разделов.

Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств тесно связана с базовыми науками (математика, физика, химия, биология, микробиология), а также специальными (фармацевтическая химия, фармакогнозия, организации и экономика фармации, фармакология, биофармация).

Краткая история развития фармацевтической технологии.

Первым источником, содержащим прописи изготовления лекарственных средств, считают клинописную табличку с 15 рецептами, обнаруженную при раскопках в Южной Месопотамии (III тыс. до н.э.). Около 1550 г. до н.э. в Египте была составлена «Книга изготовления лекарств для всех частей тела», впоследствии получившая название «Папирусы Эберса», которая содержала 900 рецептов настоев, отваров, линиментов, лечебных вин, кашек, пилюль, суппозиторий и других лекарственных форм растительного и животного происхождения.

Лекарственные средства, применявшиеся врачами Древней Греции, имели много общего с описанными в «Папирусах Эберса». Основные сведения о состоянии древнегреческой медицины изложены в трудах Гиппократ (460-370 гг. до н.э.).

В Древнем Риме врач Диоскорид Педаний в сочинении «О лекарственных средствах» описал все известные к тому времени средства растительного, животного и минерального происхождения (более 900), сгруппировал свыше 500 растений по морфологическому признаку. Клавдий Гален (130-201 гг.) впервые описал технологию порошков, пилюль, лепешек, мыл, мазей, пластырей, горчичников, сборов, настоев, отваров, растительных масел, вин, лекарственных уксусомедов, примочек, припарок, териakov.

После Галена развитие фармации продолжили арабы, которые первыми в 840 г. создали фармакопею («Карабадин»), книгу о свойствах и способах изготовления лекарственных средств. В VIII в. в арабских странах произошло отделение фармации от медицины. В это время были улучшены многие лекарственные формы и появились новые.

Наиболее существенный вклад в развитие фармации внес Ибн Сина (Авиценна). В своем труде «Канон врачебной науки» он обобщил взгляды и опыт греческих, римских, индийских и среднеазиатских врачей. Авиценна создал медицинскую и фармацевтическую энциклопедию, которая в течение веков была обязательным руководством в учебных заведениях многих стран.

В Европе с IV в. до начала XVI в. фармация была очень тесно связана с алхимией. Первая фармакопея в Европе «Апгидотарий» была составлена в 1140 г. в Италии. На основании открытий алхимиков в XVI в. зародилась «ятрохимия», или целечевная химия. Основатель ее Парацельс широко применял для лечения препараты ртути, мышьяка и сурьмы, коллоидный раствор золота, а также вытяжки из растений и органов животных.

В период развития капитализма в городах Европы открывались аптеки с крупными лабораториями, в которых изготавливали различные лекарственные средства. Были созданы новые лекарственные формы - таблетки, растворы для инъекционного введения. На прообразах фармацевтических заводов производились лекарственные, косметические, хозяйственные средства и начиналась их специализация (галеновые производства, химические предприятия, косметические производства).

Первые аптеки на территории Беларуси были открыты в 1561 г. в Пинске и в 1566 г. - в Бресте. Здание бывшей иезуитской аптеки в Гродно, основанной в 1687 г., сохранилось до сих пор. В Витебске первая аптека появилась в XVII в. при монастыре иезуитов. При изготовлении лекарственных средств аптекари пользовались рукописными сборниками рецептов. Первый сборник из фонда Радзивиллов содержал 539 прописей 1600 и 1640 г.г. на латинском языке. Во втором сборнике XVII в. было более 700 рецептов. Значительная часть изготавливаемых в аптеках лекарственных средств представляла продукты переработки растительного сырья или смеси химических веществ и ингредиентов растительного и животного происхождения. До конца XVIII в. в аптеках изготавливали не только лекарственные средства, но и парфюмерные, кондитерские и алкогольные изделия, продавали и восточные ароматические вещества (шафран, перец, имбирь, корицу), а также средства народной медицины.

После присоединения Беларуси к Российской империи в последней трети XVIII в. средневековые аптеки-лавки превращаются в специализированные фармацевтические учреждения. В 1892 г. в Витебске бы-

ла открыта купеческая фабрика аптечных изделий. В 1908 г. в поселке Выдрица под Оршей был открыт завод по производству активированного угля.

В Древней Руси изготовлением лекарственных средств занимались монахи, живописцы, охотники, знахари, врачи-«лечители». Технологии изготовления описывали в травниках, вертоградах, зелейниках и других «врачевских писаниях». В XVI в. Царь Иван Грозный учредил Аптекарскую палату, которая позже была преобразована в Аптекарский приказ, осуществлявший руководство по изготовлению лекарств. В 1673 г. была открыта первая в России аптека для населения. В централизованном порядке организовывали аптекарские огороды для выращивания лекарственных трав. При огородах устраивались производственные лаборатории, или коктории, для получения из трав ароматных вод, эфирных масел, мазей, пластырей. В лабораториях имели право работать только специалисты, сдавшие экзамен при Аптекарском приказе, поэтому лекарственные средства были стандартными, а качество их повысилось.

Во второй половине XVII в. были составлены рукописные фармакопеи, содержавшие прописи и способы изготовления лекарственных форм, лекаря Ивана Венедиктова, аптекаря Даниила Гурчина, архиепископа Афанасия.

Петр I реорганизовал аптечное дело. Он издал указы об учреждении восьми аптек, первая из которых открылась в 1701 г. По закону об аптечной привилегии изготовление лекарств разрешалось только аптекам. Торговля лекарствами в зелейных рядах, лавках знахарей и других местах запрещалась. Аптеки функционировали как химические, исследовательские и производственные лаборатории и школы для подготовки специалистов.

В России в конце XVIII в. изготовление лекарственных средств стало регламентироваться государственной фармакопеей. Начальник кафедры фармации Медико-хирургической академии академик Ю.К.Трапп (1814-1908г.г.) составил несколько фармакопей, а также руководств по изготовлению лекарственных препаратов, фармацевтической химии, фармакогнозии, исследованию ядов. В 1882 г. профессор кафедры фармации и фармакогнозии Московского университета В.А.Тихомиров (1841-1915 г.г.) опубликовал «Курс фармации» - руководство по изготовлению лекарственных средств и фармацевтической химии.

Фармацевтические производства в России начали возникать в период Первой мировой войны, но относились они главным образом к типу кустарных, с преобладанием ручного труда. Технология лекарственных форм и галеновых средств получила значительное развитие с 1924 г., когда было принято решение Первого Всероссийского съезда по фармацевтическому образованию об утверждении этого раздела фармации в качестве самостоятельной

научной дисциплины. Одним из основателей научной технологии считают И.А. Обергарда, написавшего первый учебник по технологии лекарственных форм в 1929 г.

В XIX в. значительными достижениями в технологии лекарственных форм служат изобретение таблеток, твердых желатиновых капсул, использование в качестве основ для мазей вазелина и ланолина, внедрение метода стерилизации паром в аппарате Коха, внутрисосудистое применение гипо- и гипертонических растворов, а также использование 0,9 % раствора натрия хлорида в качестве физиологического раствора, стерилизация растворов путем фильтрования через керамические свечи, изготовление мембранных фильтров из производных целлюлозы.

Ярким событием конца XX - начала XXI в. явилась направленная доставка фармацевтических субстанций. Из новых лекарственных форм особое внимание уделяется лигосомам, микрокапсулам, а также магнитоуправляемым и трансдермальным лекарственным формам, широко используются достижения нанотехнологии.

Большую роль в развитии фармацевтической технологии XX в. сыграли многие видные российские ученые, в частности, И.А. Муравьев, Т.С. Кондратьева и другие. В последние годы интересные исследования в области создания твердых дисперсных систем, применения сополимеров акриловой кислоты проводит А.Е. Добротворский, в области изучения осмотической активности как показателя качества инъекционных, инфузионных и офтальмологических растворов - В.А. Попков, И.И. Краснюк, в области создания магнитоуправляемых препаратов - О. Г. Черкасова.

В Беларуси большой вклад в развитие фармацевтической технологии внесли ученые фармацевтического факультета Витебского государственного медицинского института – В.К.Ященко, В.И.Ищенко, В.М.Царенков, А.И.Бондаренко, Е.К.Пилько и другие. В последние годы учеными Республики Беларусь много внимания уделяется технологии таблеток и суппозиторий, мазей и паст, вагинальных суппозиторий, сорбитовых сиропов, электрохимически активированных растворов, настоек, дозированных лекарственных форм на основе тонко измельченных растительных субстанций.

В Республике Беларусь для совершенствования правовых и организационных основ государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств в целях обеспечения населения безопасными, эффективными и качественными лекарственными средствами принят Закон Республики Беларусь «О лекарственных средствах» от 12.07.2006 г. № 161-3.

В соответствии с Законом *лекарственное средство* - вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реа-

билитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения.

Лекарственная форма – это придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения. Для получения лекарственной формы используются *вспомогательные вещества*, под которыми понимают вещество или комбинацию нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств.

Вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства и аптечного изготовления лекарственных средств определяется как *фармацевтическая субстанция*. В зависимости от токсикологических свойств выделены фармацевтические субстанции списков «А», «Б», общего списка, наркотические средства, психотропные вещества.

Основная характеристика лекарственного средства, определяющая его применение в медицинской практике, складывается из трех составляющих: безопасность, эффективность и качество (ICH). *Качество лекарственного средства* – соответствие характеристик лекарственного средства нормативному документу (фармакопейной статье или стандарту). *Безопасность лекарственного средства* – положительная характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека. *Эффективность лекарственного средства* – характеристика степени положительного влияния лекарственного средства на предупреждение, течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, восстановление нормальной жизнедеятельности организма человека и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания.

Для осуществления задач фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств и в соответствии с Надлежащей аптечной практикой (Постановление № 181 от 31.10.2008 г.) в Республике Беларусь созданы аптеки I категории, которые являются производственными и осуществляют изготовление лекарственных средств по индивидуальным назначениям врачей, требованиям организаций здравоохранения, фасование, контроль за качеством изготовленных в аптеках лекарственных средств, а также реализацию населению и организациям здравоохранения готовых лекарственных средств, в том числе списка «А». В ней предусматриваются помещения приемки, не менее двух помещений хранения, помещение обслуживания населения, административно-бытовые помещения, производственные помещения (водоподготовки, обработки аптечной посуды, упаковочных и вспомогательных материалов, аптечного изготовления лекарственных средств, стерилизационная, а также зона проведения контроля за качеством ле-

карственных средств). Если аптека изготавливает стерильные лекарственные средства дополнительно в составе производственных помещений предусматриваются фасовочно-заготовочные помещения и асептический блок со шлюзом. Аптеки организаций здравоохранения также являются производственными аптеками I категории.

В настоящее время в условиях аптеки, в соответствии с рекомендациями Государственной фармакопеи Республики Беларусь, изготавливают 14 групп лекарственных средств:

- ✓ глазные лекарственные средства (глазные капли; глазные примочки; глазные мягкие лекарственные средства);
- ✓ жидкие лекарственные средства для орального применения (оральные растворы, эмульсии и суспензии; оральные капли);
- ✓ лекарственные средства для вагинального применения (пессарии; вагинальные растворы, эмульсии, суспензии; мягкие лекарственные средства для вагинального применения);
- ✓ лекарственные средства для орошения;
- ✓ лекарственные средства для парентерального применения (инъекционные лекарственные средства; инфузии);
- ✓ лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта (растворы для полоскания горла; растворы для полоскания рта; растворы для десен; растворы и суспензии для слизистой оболочки полости рта; капли для слизистой оболочки полости рта);
- ✓ лекарственные средства для ректального применения (суппозитории; мягкие лекарственные средства для ректального применения);
- ✓ лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья (лекарственное растительное сырье; растительные чаи);
- ✓ мягкие лекарственные средства для местного применения (мази; пасты; линименты; припарки);
- ✓ назальные лекарственные средства (назальные капли; назальные порошки; назальные мягкие лекарственные средства; назальные промывки; назальные палочки);
- ✓ палочки;
- ✓ порошки для наружного применения;
- ✓ порошки для орального применения;
- ✓ ушные лекарственные средства (ушные капли; ушные мягкие лекарственные средства; ушные порошки; ушные промывки).

Вспомогательные вещества.

Создание лекарственных средств требует применения большого количества **вспомогательных веществ** (*excipient*), то есть дополнительных веществ для изготовления лекарственного средства в

определенной лекарственной форме и придания ему необходимых свойств.

Вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами почти всех лекарственных форм. В настоящее время в мире при производстве лекарственных средств используется более 500 наименований вспомогательных веществ и еще больше их смесей.

Применение вспомогательных веществ при изготовлении готовых лекарственных средств позволяет существенно расширить ассортимент с различной заданной степенью биодоступности. Вспомогательные вещества могут в значительной степени усиливать или ослаблять фармакологическую активность фармацевтических субстанций, обеспечивать местное или общее воздействие на организм, ускорять, пролонгировать или изменять действие, обеспечивать направленный транспорт или регулируемое высвобождение фармацевтических субстанций, корректировать органолептические свойства. Они влияют на стабильность лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения, обеспечивая высокую эффективность лекарственных средств в течение длительного времени, что имеет не только медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных средств.

Вспомогательные вещества позволяют регулировать константы фармакокинетики (изменение концентрации вещества во времени) и фармакодинамики (совокупность эффектов, вызываемых лекарственным средством), повышая эффективность лекарственной терапии, а также ускорять или замедлять всасывание фармацевтических субстанций из лекарственных форм.

С учетом того, что при поступлении лекарственного средства в организм вспомогательные вещества вступают в контакт с органами и тканями, они разрешаются к медицинскому применению только соответствующими нормативными правовыми актами.

До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли только требования фармакологической и химической индифферентности. На сегодняшний день требования значительно расширены и включают:

- соответствие медицинскому назначению лекарственного средства;
- безопасность и безвредность;
- биодоступность и биосовместимость с тканями организма;
- коррекция органолептических свойств лекарственного средства;
- совместимость с фармацевтическими субстанциями, упаковочными и укупорочными средствами, материалами технологического оборудования;
- микробиологическая чистота;
- неизменность свойств при стерилизации;
- относительно невысокая стоимость.

Вспомогательные вещества классифицируют по происхождению, химической структуре, а также влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм.

По происхождению вспомогательные вещества делят на природные, синтетические и полусинтетические. Вспомогательные вещества *природного происхождения* получают путем переработки сырья микробиологического и минерального происхождения. *Достоинство* природных вспомогательных веществ состоит в их высокой биологической безопасности. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, пролонгаторов и для других целей при производстве лекарственных средств. *Недостаток* природных вспомогательных веществ в том, что они подвержены высокой микробной контаминации, в связи с чем растворы полисахаридов и белков быстро портятся. Использование стерилизации и добавление консервантов может снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ.

Представитель природных вспомогательных веществ *крахмал* состоит из 2 фракций - амилозы и амилопектина. Амилоза растворяется в теплой воде, а амилопектин только набухает. Крахмал используется в твердых и жидких лекарственных формах. В качестве стабилизатора суспензий и эмульсий используется 10 % раствор.

Альгинаты (кислота альгиновая и ее соли) - ВМС, получают из морских водорослей. Кислота альгиновая используется в качестве разрыхляющих, эмульгирующих, пролонгирующих, пленкообразующих вспомогательных веществ, а также для приготовления мазей и паст.

В состав *агароида* входят глюкоза и галактоза, а также минеральные элементы (Ca, Mg, S и др.). Получают из морских водорослей. В 0,1 % концентрации обладает стабилизирующими, разрыхляющими и скользящими свойствами, в смеси с глицерином в 1,5 % концентрации используется в качестве мазовой основы.

Пектин входит в состав клеточных стенок многих растений, обладает желатинирующей способностью. Используется для создания лекарственных форм для детей.

Из *микробных природных соединений* наиболее распространен аубазидан - продукт микробиологического синтеза на основе дрожжевого гриба *Aureobasidium pullulans*. Аубазидан (0,6 %) образует гели, которые используются как основа для мазей, 1 % - для пленок и губок. Концентрированные 0,1-0,3 % - как пролонгатор глазных капель. При этом раствор устойчив при термической стерилизации до 120°C. Эффективный стабилизатор и эмульгатор.

Источником *коллагена* является кожа крупного рогатого скота. Получают его путем щелочно-солевой обработки. Коллаген применяется для покрытия ран в виде пленок с фурацилином, кислотой борной, маслом облепиховым, метилурацилом, а также в виде глазных пленок с антибиотиками.

Желатин получают при выпаривании обрезков кожи. Это ВМС белковой природы, содержит гликокол, аланин, аргинин, лейцин, лизин, кислоту глютаминовую. Благодаря высоким гелеобразующим свойствам используется для изготовления мазей, желатиновых капсул, суппозиториев.

Желатоза является продуктом неполного гидролиза желатина. Не обладает способностью желатинироваться, но имеет высокие эмульгирующие свойства.

Неорганический полимер бентонит ($\text{Al}_2\text{O}_3 \times \text{SiO}_2 \times n \text{H}_2\text{O}$) представлен минералом кристаллической структуры с размером частиц 0,01 мм.. Содержит 90 % оксидов алюминия, кремния, магния, железа, катионы K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Способность к набуханию и гелеобразованию позволяет использовать его при изготовлении мазей, таблеток, порошков, гранул. Бентониты придают лекарственным средствам мягкость, дисперсность, высокие адсорбционные свойства, легкую отдачу фармацевтических субстанций.

Аэросил, или кремния диоксид SiO_2 , очень легкий микронизированный порошок с выраженными адсорбционными свойствами, применяют для стабилизации суспензий. Загущающую способность аэросила используют также при получении гелей для мазевых основ. Адсорбционные свойства используют для уменьшения гигроскопичности и стабилизации сухих экстрактов. В порошках его применяют в качестве диспергатора.

Тальк - природный минерал сложного химического состава, содержит магния оксид, кремния оксид, воду, а также примеси алюминия оксида и никеля оксида. Частицы талька имеют пластинчатую форму, благодаря чему он обладает свойством снижать трение частиц друг о друга и о технологический инструмент. Применение талька в фармацевтическом производстве позволяет улучшить стойкость к истиранию и реологические свойства, увеличить стабильности хранения.

В аптечной технологии тальк используется для создания присыпок, получения ароматных вод, мазей в качестве антиперспиранта, таблеточных масс для снижения трения в процессе прессования, водно-дисперсионных составов для покрытия таблеток оболочками.

В группе **синтетических и полусинтетических вспомогательных веществ** особое место занимают эфиры целлюлозы. Они представляют собой продукты замещения водородных атомов гидроксильных групп целлюлозы на спиртовые остатки - алкиды (при получении простых эфиров) или кислотные остатки - ацилы (при получении сложных эфиров).

Метилцеллюлоза растворимая - *methylcellulosum solubile* (МЦ) - простой эфир целлюлозы и метанола. М.м. 150000-300000. Желтоватый порошок, гранулы или волокнистый продукт без запаха и вкуса. МЦ

растворима в холодной воде и глицерине, нерастворима в горячей воде. Для приготовления растворов МЦ заливают горячей водой, которую берут в количестве 1/2 от прописанного объема. После снижения температуры до комнатной добавляют остальную воду и получают прозрачный раствор, который рекомендуется поставить в холодильник. При нагревании до температуры 50°C растворы способны к коагуляции, при охлаждении гель вновь переходит в раствор.

Водные растворы МЦ обладают высокой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностью. В технологии применяют 0,5-1 % водные растворы в качестве загустителей и стабилизаторов, для гидрофилизации гидрофобных основ мазей и линиментов, в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент для глазных капель, в таблеточном производстве.

Концентрированные растворы МЦ при высыхании образуют прозрачную прочную пленку - пленочные покрытия.

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза - methylcellulosum-natrium (NaKМЦ) - натриевая соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты. М.м. 75000-85000. По внешнему виду представляет собой сероватый порошок без запаха и вкуса. В холодной и горячей воде набухает, затем растворяется. Растворы NaKМЦ применяют в качестве эмульгатора и стабилизатора суспензий, в мазевых основах, как связывающее и разрыхляющее вещество в производстве таблеток, в качестве пролонгатора в глазных каплях и инъекционных растворах.

Поливинол, или поливиниловый спирт (Polyvinolum) - синтетический водорастворимый полимер винилацетата (ПВС). По величине молекулярной массы его делят на 4 группы: олигомеры (4000-10000), низкомолекулярные (10000-45000), средномолекулярные (45000-150000), высокомолекулярные (150000-500000). По внешнему виду – это порошок белого или слегка желтоватого цвета. В воде растворяется при нагревании. Растворы ПВС применяют в качестве эмульгаторов, загустителей, стабилизаторов суспензий, компонентов мазевых основ и глазных пленок, пролонгаторов глазных капель.

Поливинилпирролидон (Polyvinylpirrolidomum) - полимер N-винилпирролидона. М.м. 10000-100000. Наиболее широко применяют поливинилпирролидон (ПВП) с М.м. 12600-35000. Он растворим в воде, спиртах, глицерине, легко образует комплексы с витаминами, антибиотиками. Используется как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгирующий компонент, наполнитель для таблеток и драже. ПВП входит в состав плазмозаменителей, аэрозолей глазных лекарственных пленок. Гели на основе ПВП используют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки.

Полиакриламид (ПАА) растворим в воде, глицерине. Биорастворимый полимер используется для лекарственных биорастворимых глазных пленок, которые обеспечивают максимальное

время контакта с поверхностью конъюнктивы. 1 % растворы ПАА используют для пролонгирования действия глазных капель.

Макроголы, или полиэтиленоксиды (Macrogolas, Polyathilenoxida) представляют продукты полимеризации оксида этилена или этиленгликоля. Макроголы-300, 400, 600 - это бесцветные или почти бесцветные прозрачные вязкие гигроскопичные жидкости со слабым характерным запахом и сладковатым вкусом. Установлены их биологическая безвредность, антимикробная стабильность. Хорошо растворимы в воде, спирте этиловом, хлороформе, практически нерастворимы в эфире этиловом. В них хорошо растворяются вещества, мало и трудно растворимые в воде: кислоты бензойная и салициловая, анестезин, камфора и др. Макроголы обладают высокой осмотической активностью, поэтому весьма перспективно их применение в технологии растворов, предназначенных для обработки гнойных раневых поверхностей. Не совместимы с фенолами, поэтому технологическому процессу должна предшествовать проверка на совместимость с фармацевтическими субстанциями.

Макроголы-1500 по внешнему виду напоминают воск. $T_{\text{плав}} = 35-41^{\circ}\text{C}$, макроголы-4000 - твердые вещества белого цвета, $T_{\text{плав}} = 53-61^{\circ}\text{C}$. Они хорошо растворимы в воде, спирте этиловом, стабильны при хранении, широко применяются в технологии мазей, суппозиториев, эмульсий, суспензий.

Спены - эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами. Спен-20 представляет эфир кислоты лауриновой, спен-40 - эфир кислоты пальмитиновой, спен-60 - эфир кислоты стеариновой, спен-80 - эфир кислоты олеиновой. Спены являются липофильными соединениями, растворимы в маслах, спирте этиловом, образуют эмульсии типа вода/масло.

Твины являются моноэфирами полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. Их получают путем обработки спенов этиленоксидом в присутствии NaOH. Твины растворяются в воде и органических растворителях. В медицине применяется твин-80 для стабилизации эмульсий и суспензий, в том числе и для инъекционного введения.

Жирсахара - неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая и др.). Это новый класс ПАВ, в организме распадаются на жирные кислоты, фруктозу и сахарозу. Применяются в качестве солубилизаторов, эмульгаторов, стабилизаторов.

Среди *силиконов*, или кремнийорганических полимеров, наибольшее применение получили кремнийорганические жидкости (*эсилон-4* и *эсилон-5*). Они представляют собой этиленилсилоксановые жидкости, состоящие преимущественно из смеси полимеров линейной структуры, в которых атомы кремния чередуются с атомами кислорода, а свободные валентности кремния замещены метильными и этильными

радикалами. В связи с отсутствием химически активных групп силиконы характеризуются высокой химической инертностью: не окисляются, не подвергаются действию агрессивных сред, обладают гидрофобными свойствами, термостойки, смешиваются во всех отношениях с эфиром, хлороформом, маслом вазелиновым, а также маслами растительными и не смешиваются с водой, спиртом этиловым, глицерином. Они используются в качестве носителей в лекарственных средствах при различных путях введения, для силиконизирования стеклянных контейнеров с целью повышения химической и термической стойкости. Силиконовые жидкости применяются для защиты кожи в качестве кремовых лосьонов и мазей.

Производные ланолина (ацетилированные, оксиэтилированные и др.) в отличие от ланолина по составу тождественны кожному жиру человека, не вызывают аллергических реакций и вследствие меньшей вязкости по сравнению с ланолином более удобны при изготовлении мазей.

К ВМС относятся природные и синтетические вещества с $M_n \geq 10000$. Их молекулы представляют собой длинные нити, переплетающиеся между собой или свернутые в клубки. ВМС используются в технологии целого ряда лекарственных форм: в качестве основы для мазей, суппозиториях, пилюль и других форм, как стабилизаторы, как пролонгирующие компоненты, как вещества, исправляющие вкус. Введение в технологию ВМС позволило создать новые лекарственные формы: многослойные таблетки длительного действия, спансулы (гранулы, пропитанные раствором ВМС) микрокапсулы; глазные лекарственные пленки; детские лекарственные формы.

В зависимости от химической структуры различают 3 типа ПАВ: катионные, анионные, неионогенные. Все в той или иной степени используются в фармацевтической технологии как гидрофилизаторы, солюбилизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы и др.

Среди различных групп ПАВ катионоактивные ПАВ проявляют наиболее сильные бактерицидные средства. Благодаря сочетанию поверхностно-активных и бактерицидных свойств они перспективны для применения в фармацевтической технологии (соли четвертичных аммониевых соединений - этония хлорид, тиония хлорид).

Однако наибольшее применение в последнее время находят неионогенные ПАВ (НПАВ). Эту группу составляют оксиэтильные производные ряда органических соединений, моноэфиры сахарозы, глицериды высокомолекулярных жирных кислот, эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов и их оксиэтильные производные, получившие название спенов и др.

Исследования показали, что ПАВ, изменяя физико-химические свойства лекарственной формы, могут оказывать также заметное влияние на терапевтическую эффективность лекарственных средств.

Низкие концентрации ПАВ увеличивают всасывание сульфаниламидов, барбитуратов, некоторых эфиров кислоты салициловой, гидрокортизона и, наоборот, высокие концентрации многих ПАВ понижают резорбцию фармацевтических субстанций из растворов.

По химической структуре вспомогательные вещества делят на *мономеры и полимеры*.

По влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм вспомогательные вещества разделяют на следующие группы:

- ✓ формообразующие;
- ✓ стабилизаторы;
- ✓ пролонгаторы;
- ✓ солюбилизаторы;
- ✓ корригенты.

Формообразующие вещества используются в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды) в технологии жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм (порошки, пилюли, таблетки и др.), основ для мазей, основ для суппозиториев. Формообразующие вещества дают возможность создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму.

Среди дисперсионных сред для изготовления жидких лекарственных форм наиболее часто применяется вода (очищенная или для инъекций) в качестве неводных растворителей – спирт этиловый, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилон), бензилбензоат и другие. Для изготовления твердых лекарственных форм в качестве вспомогательных веществ-наполнителей используют сахар молочный или белый, крахмал, тальк, порошки лекарственных растений и их сухие экстракты. В технологии мазей в качестве основ наиболее часто применяют вязкопластичные (вазелин, жиры, силиконовые основы) и гидрофильные вещества (полиэтиленоксидные, крахмально-глицериновые, растворы МЦ и ее производных). Для изготовления суппозиториев используют масло какао, бутирол, масла гидрогенизированные, желатин, полиэтиленоксиды.

Стабилизаторы способствуют сохранению физико-химических и микробиологических свойств лекарственных средств в течение определенного времени с момента выпуска. К стабилизаторам относят дисперсные системы (желатоза, производные МЦ, микробные природные соединения, ПВП, бентониты, твин-80), химические вещества, тормозящие гидролитические процессы (кислоты, щелочи, буферные системы), вещества, тормозящие окислительно-восстановительные процессы (метабисульфит натрия, тиомочевина, трилон Б), противомикробные, или консерванты (металлорганические соединения, органические соединения (спирты фенолы, кислоты,

сложные эфиры, соли четвертичных аммониевых соединений, эфирные масла).

Стабилизаторы физико-химических систем имеют большое значение для изготовления суспензий и эмульсий, используемых в медицинской практике благодаря возможности получения из труднорастворимых или нерастворимых фармацевтических субстанций, продленности действия фармацевтических субстанций, различным способам введения. Так, стабильные суспензии сульфата бария позволяют своевременно диагностировать изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, эмульсии масла вазелинового необходимы для пациентов с атонией кишечника, для стимуляции его функции.

Стабилизаторы химических веществ используются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных средств. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В данном случае используется химический метод стабилизации, который особенно необходим для жидких лекарственных форм. Стабилизаторы этой группы угнетают процессы гидролитического или окислительно-восстановительного разложения лекарственных средств. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с альдегидными и фенольными группами. Реакции окисления могут быть ингибированы путем добавления небольших количеств вспомогательных веществ, которые называются антиоксидантами (противоокислителями). По механизму действия, антиоксиданты делят на 3 группы:

- ✓ антиоксиданты, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления, чем прекращают развитие цепной реакции;

- ✓ антиоксиданты, которые имеют более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем находящиеся в системе окисляющиеся соединения, и которые окисляются первыми;

- ✓ синергисты антиоксидантов, собственное антиоксидантное действие которых незначительно, однако они способствуют усилению действия других антиоксидантов.

Противомикробные стабилизаторы – консерванты – используют для предохранения лекарственных средств от микробного воздействия. Консервирование не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных средств. Консерванты являются ингибиторами роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные средства. Они позволяют сохранить стерильность лекарственных средств или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных средствах. *Спирт этиловый* - экстраргент

при получении настоек, экстрактов и концентратов из лекарственного растительного сырья. Одновременно выполняет роль консерванта. В эмульсиях он используется в концентрации 10-12 % от водной фазы, в галеновых и новогаленовых средствах - до 20 %. Наибольшими антисептическими свойствами обладает 70 % спирт этиловый.

Спирт бензиловый представляет жидкость с приятным ароматическим запахом. В концентрации 0,9 % используется для глазных капель, эмульсионных мазевых основ. *Хлорбутанолгидрат* в виде бесцветных кристаллов с запахом камфоры применяют для консервирования экстракционных средств, соков свежих растений, органопрепаратов, *фенол* (0,25-0,5 % растворы) - для стабилизации инсулина, вакцин и сывороток, *хлоркрезол* (в 10-13 раз активнее фенола, но менее токсичен) - для консервирования глазных капель (0,05 %); инъекционных растворов (0-1 %), мазей (0,1-0,2 %).

Кислота бензойная обычно применяется в виде натриевой соли для консервирования сиропа сахарного, эмульсии масла вазелинового, суспензий с антибиотиками, *кислота сорбиновая* - для консервирования сиропов и экстрактов, бромида натрия, хлорида кальция, мазей и линиментов.

Мало токсичные сложные эфиры *парагидроксибензойной кислоты*, или *парабены*, метиловый эфир нипагин и пропиловый эфир нипазол в сочетании 0,025 г пропилового и 0,075 г метилового эфиров используют в технологии сиропов, настоек, отваров, антибиотиков, пероральных эмульсий, желатиновых капсул, мазей.

Представитель солей четвертичных аммониевых соединений *бензалкония хлорид* (БАХ) эффективен в отношении многих грамотрицательных, грамположительных бактерий и не обладает токсичностью. В настоящее время применяется для консервирования глазных лекарственных форм, капель для носа, где требуются отсутствие раздражающего действия и быстрый бактерицидный эффект. Отечественный консервант этой группы *диметилдодецилбензиламмония хлорид* (ДМДБАХ) по сравнению с БАХ активнее в отношении синегнойной палочки, которая обычно является представителем сопутствующей флоры при глазных заболеваниях.

Эфирные масла, содержащие фенольные соединения (лавровое, укропное, лавандовое, розовое, анисовое, лимонное масла). используют в качестве консервантов для мазей, эмульсий, линиментов. Они обладают не только консервирующими свойствами, но и бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы.

Солубилизаторы (твин-80, желчные кислоты и др.) применяются для увеличения растворимости трудно растворимых или не растворимых фармацевтических субстанций. Солубилизация - процесс самопроизвольного перехода не растворимого в воде вещества в водный раствор ПАВ. Применение солубилизаторов позволяет готовить

лекарственные формы с нерастворимыми фармацевтическими субстанциями (антибиотиками, цитостатиками, гормональными лекарственными средствами). При использовании твина-80 получены инъекционные растворы гормонов взамен таблеток и водные растворы камфоры взамен масляных. При этом достигается быстрая и полная резорбция фармацевтической субстанции, что может привести к снижению её дозы.

Пролонгаторы увеличивают время нахождения лекарственных средств в организме и, тем самым, продолжительность действия, а также обеспечивают оптимальный уровень лекарственного средства в организме и отсутствие резких колебаний его концентрации. При быстром выведении фармацевтических субстанций из организма или быстром разрушении в нем антибиотиков, витаминов, гормонов возникает необходимость частого введения фармацевтических субстанций, что приводит к изменению концентрации их в организме и обуславливает нежелательные побочные явления (аллергические реакции, раздражение) и в данном случае пролонгаторы незаменимы.

Существуют различные технологические способы пролонгирования действия лекарственных средств: повышение вязкости дисперсионной среды путем заключения фармацевтической субстанции в гель, заключение фармацевтической субстанции в пленочные оболочки, суспендирование растворимых фармацевтических субстанций, создание глазных лекарственных пленок вместо растворов.

Наиболее предпочтительным является заключение фармацевтической субстанции в гель или использование в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (ПЭО-400, масла). В качестве геля для пролонгированных лекарственных средств чаще используют растворы ВМС различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся МЦ, КМЦ и NaKMЦ (1 %), ПВП, коллаген, глазные капли в виде 10 % раствора сульфацил-натрия, пролонгированные 1 % МЦ.

Корригенты позволяют исправлять вкус, цвет, запах различных фармацевтических субстанций и используются чаще всего для изготовления готовых лекарственных средств для детей. К ним относятся ВМС (агар, альгинаты, МЦ, пектины), обволакивающие фармацевтические субстанции и вкусовые рецепторы языка, эфирные масла (мятное, анисовое, апельсиновое), сиропы (сахарный, вишневый, малиновый, солодковый), подсластители (сахароза, лактоза, фруктоза, сахарин). Перспективным корригентом является сорбит, обладающий также консервирующим действием.

Лекарственные формы.

К лекарственным формам предъявляют следующие *требования*:

- соответствие медицинскому назначению;
- биодоступность фармацевтической субстанции в данной лекарственной форме и соответствующая фармакокинетика;
- равномерность распределения фармацевтической субстанции в массе вспомогательных ингредиентов и точность дозирования;
- стабильность в течение срока годности;
- микробиологическая чистота;
- удобство приема, компактность;
- коррекция неприятного вкуса.

Врачи и аптекари прошлого готовили многочисленные лекарственные формы, используя измельчение входящих компонентов. Так, при получении *порошков* (порохов) компоненты растирали, смешивали в ступках, просеивали через сито. Например, камфору измельчали с сахаром, жемчуг растирали со спиртом. Для изготовления *лепешек* порошкообразные субстанции смешивали с сахаром и просеивали, к смеси добавляли эфирное масло и слизь аравийской камеди, из массы делали небольшие лепешки. *Орешки* готовили из растительных порошков, меда, животного жира, сиропов, пшеничной муки в форме мягкой массы величиной с мускатный или грецкий орех, *конфеты* - готовили из смеси фармацевтических субстанций и сахара, которую увлажняли ароматной водой до густоты пасты и формировали конфеты.

Глотки - это дозированная лекарственная форма, напоминающая орешки или пилюли. Для глотков характерно содержание ртути в мелкодисперсном состоянии или в виде солей в точно указанных количествах. *Левашии* (левашники) представляли собой пастилу (мелко измельченные субстанции смешивали с пряностями и сиропом до густой консистенции и затем формировали), *консервы* - отдельные части растения, заваренные в сахаре или патоке, *пластыри* - сплавы смолистых субстанций и жиров с добавлением сока или порошка лекарственных растений или свинцовых солей жирных кислот.

Прообразом современных экстракционных лекарственных форм являлись лекарственные воды и лекарственные водки. *Лекарственная вода* - это особым образом полученный сок растений, *лекарственная водка* - спиртовое извлечение из лекарственного растительного сырья, чаще всего содержащего эфирное масло.

В производстве мазей в качестве основ применяли свиное сало, гусиный, козий, медвежий жир, растительные масла, воск, мед, нефть. В расплавленную основу добавляли мелко измельченные вещества, мазь перемешивали до охлаждения. В некоторые мази вводили сок лекарственных растений, и тогда мазь нагревали, пока не выкипала влага. Разновидностью мазей были *спуски* - сплавы воска, жиров, яичного белка, сосновой серы.

Широкое распространение имели лекарственные формы, которые в настоящее время уже позабыты. Среди них *питательные (врачебные)*

супы, находили применение *студни оленьего рога и сухой белок*. В мазях для лечения экзем использовали очищенное свиное сало и яичное масло, которое получали путем нагревания на сковороде сваренных желтков и последующего их прессования. Сухой перегонкой оленьего рога получали соответствующее масло, также применявшееся в дерматологической практике. Целый ряд лекарственных средств готовили из молока - это сухое молоко, сладкая молочная сыворотка, кислая молочная сыворотка, молочный сахар и др. В аптеках получали *фосфор из фосфорной кислоты, кармин из кошенили, ароматные воды, растительные эмульсии, растительные соки, экстракты, растительные студни*. В качестве тонизирующих напитков в аптеках готовили *врачебный кофе* из поджаренных зерен кофе, *врачебные вина и врачебное пиво* - из семян и корней некоторых растений. Изготавливались в аптеках *врачебные уксусы* (настой растительного сырья на крепком уксусе), *растительные масла* (вываривание растительного сырья в маслах), *бальзамы, мыла, леденцы, олеасахара, варенья, конфеты* (засахаренные части растений), *кисели, рообы* (густые сиропы, получаемые из сока ягод бузины, можжевельника, смородины и т.д.), *сахарники* (получались растиранием плодов, корней, листьев и цветков с сахаром), сиропы, каши (готовились путем смешения с сахарным сиропом или медом порошков или сахарников, рообов, масел, бальзамов и до образования пастообразной массы), *лизунцы* (лекарственные средства на основе сиропа отпеченного меда или уксусомеда с добавлением камеди, эфирных масел, яичного желтка, растительных соков, эликсиров), *юлеы* (лекарственные средства густой консистенции, в состав которых входили ароматная вода, ароматные сиропы, кислоты, вино, эфирные масла, слизи, камфара, мускус). Кроме того, изготавливали *пастилу, манну* (сгущенный сок ясеня), *врачебные лепешки, или таблицы* (твердые лекарственные формы, в состав которых входили порошки растений, смешанные с сахарным сиропом), *кружочки* (твердые лекарственные формы, включавшие тонкоизмельченные растительные порошки, эфирные масла и ароматные воды).

Существует несколько классификаций лекарственных форм.

Классификация *по агрегатному состоянию* включает следующие группы: твердые (сборы, порошки, пилюли, суппозитории, таблетки, гранлы); жидкие (микстуры, капли, полоскания, инъекции); мягкие (мази, пасты, пластыри); газообразные (газы, пары, аэрозоли).

Классификация *по характеру дозирования* выделяет дозированные и недозированные формы, а также формы, которые могут быть как дозированными, так и недозированными:

1. Дозированные - таблетки, драже, гранулы, спансулы, микрокапсулы, пилюли, суппозитории, фрикционные мази, лекарственные средства в ампулах, капсулы
2. Недозированные - медицинские карандаши, растворы, капли, сус-

пензии, эмульсии, настои, отвары, слизи, линименты мази, пасты, ингаляционные лекарственные формы

3. Дозированные и недозированные - сборы, порошки, мази, аэрозоли, пластыри

По способу применения, в зависимости от путей введения, все лекарственные формы делят на:

- ✓ энтеральные - через желудочно-кишечный тракт
- ✓ парентеральные - минуя желудочно-кишечный тракт.

К энтеральным относятся: пероральный прием (per os - через рот), сублингвальное (под язык) и ректальное (per rectum - через прямую кишку) введение. Из энтеральных путей введения наиболее перспективным является ректальный, так как удобен в детской и гериатрической практике. Однако, следует учитывать, что лекарственные средства поступают в общий кровоток, минуя печень, поэтому необходимо проверять дозы веществ списков «А» и «Б».

Парентеральные способы введения - это инъекционные, ингаляционные и трансдермальные пути введения. Различают следующие виды инъекций: внутрисосудистые, подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, интраартериальные или цереброспинальные (эндолюмбальные), подзатылочные, околокорешковые, внутрикостные, внутрисуставные, внутрисуставные.

Дисперсологическая классификация лекарственных форм на основе строения дисперсных систем включает свободнодисперсные и связнодисперсные системы (табл. 1).

Таблица 1 - Дисперсологическая классификация лекарственных форм.

Подгруппа дисперсных систем	Типы системы	Лекарственные формы
<i>Свободнодисперсные системы</i>		
Без дисперсионной среды	Грубо- и мелкодисперсные системы	Сборы, порошки
С жидкой дисперсионной средой	растворы, золи, суспензии, эмульсии, комбинированные	все жидкие лекарственные формы (в том числе инъекционные)
С пластично - и упруговязкой дисперсионной средой	-	1. Бесформенные - мази, пасты; 2. Формированные - мазевые и парафиновые карандаши, пластыри, свечи, шарики, палочки, литые свечи и шарики на основе желатиновых гелей
С твердой дисперсионной средой	-	Карандаши из сплава серебра нитрата с калия нитратом, литые и прессованные свечи и шарики на основе жировых масс и твердых ПЭГ
С газообразной дисперсионной средой	Растворы, дым	Газовые смеси, ингаляции, курительные дым

Связнодисперсные системы		
Без дисперсионной среды	Твердые пористые тела, полученные из порошков путем сжатия или склеивания	Таблетки, драже, микродраже, гранулы, тритурационные таблетки
Пропитанные	Твердые и упругие тела	Опodelьдоки, глицериновые суппозитории на базе твердых мыл
Ступоиды		
С жидкой дисперсионной средой, низведенной до состояния непрерывной пленки	Весьма концентрированные суспензии и эмульсии	1. Бесформенные – густые кашики; 2. Формированные – пиллолы, болусы, палочки из глиняных масс

Согласно классификации по времени действия и характеру распределения фармацевтических субстанций в организме предложены:

✓ I поколение - лекарственные средства кратковременного периодического и, как правило, системного распределения - это все традиционные лекарственные формы (порошки, растворы, мази и др.), которые оказывают терапевтическое действие в течение нескольких часов;

✓ II поколение - лекарственные средства длительного пролонгированного действия и системного распределения - действуют в течение длительного времени от суток до нескольких месяцев. Относятся матричные (каркасные) таблетки, таблетки «Орос» - осмотические насосы, трансдермальные терапевтические системы (пластыри, глазные пленки, инъекционные и имплантационные терапевтические системы - растворы, капсулы, шарики);

III поколение - лекарственные средства длительного и направленного действия - обеспечивают не только длительное, но и направленное действие на тот или иной орган или ткань. Примером могут служить липосомы, имеющие вектор или нацеливающее устройство, и магнитоуправляемые микрокапсулы.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ



1. Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств как наука, ее цель, задачи, дифференциация, связь с другими науками.
2. История развития фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств.
3. Особенности развития отечественной фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств на современном этапе. Закон Республики Беларусь «О лекарственных средствах».
4. Фармацевтические субстанции, их классификация. Группы лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках. Основная характеристика лекарственного средства, определяющая его применение в медицинской практике.

5. Вспомогательные вещества, их классификация. Требования к вспомогательным веществам. Применение вспомогательных веществ в фармацевтической практике.

6. Лекарственные формы, их классификация. Требования к лекарственным формам.

РАЗДЕЛ 2. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.



Нормирование - установление правил проведения отдельных операций, норм качества и расхода сырьевых материалов, требований к готовому продукту. Нормирование способствует получению товаров высокого качества и уменьшает материальные потери, которые особенно возрастают при нарушении технологического режима.

Необходимость государственного нормирования изготовления лекарственных средств связана с тем, что в них нуждаются больные люди, а также невозможен контроль их качества со стороны самих больных.

В Республике Беларусь нормирование производства и изготовления лекарственных средств проводится по следующим направлениям:

- право на фармацевтическую работу;
- нормирование состава прописей лекарственных средств;
- нормирование качества лекарственных средств;
- нормирование условий и технологического процесса изготовления лекарственных средств.

Право на фармацевтическую деятельность.

В соответствии с Законом Республики Беларусь «О здравоохранении» № 363-З от 20.06.2008 г. *фармацевтическая деятельность* - деятельность в сфере обращения лекарственных средств, фармацевтических субстанций и лекарственного растительного сырья, осуществляемая юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь.

Право на фармацевтическую работу имеют лица, получившие специальное образование и постоянно проживающие в Республике Беларусь. При допуске к фармацевтической деятельности в качестве провизора кроме специального образования необходимы стажировка и наличие сертификата (удостоверения) по соответствующей специальности.

Согласно Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» № 363-З от 20.06.2008 г., **фармацевтический работник** – физическое лицо, имеющее высшее или среднее специальное фармацевтическое образование, подтвержденное документом об образовании установленного образца и в установленном законодательством Республики Беларусь порядке занимающееся деятельностью, связанной с обращением лекарственных средств, фармацевтических субстанций и лекарственного растительного сырья.

Лица, получившие документы о высшем фармацевтическом образовании установленного образца, направляются для прохождения **интернатуры** в качестве провизора-интерна для последующей самостоятельной трудовой деятельности в качестве провизора-специалиста.

После прохождения интернатуры в целях определения уровня профессиональной подготовки провизор-интерн сдает квалификационный экзамен Квалификационной комиссии Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Провизоры, успешно сдавшие квалификационный экзамен, переводятся на должность провизора-специалиста по полученной специальности и получают **сертификат специалиста**.

В соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 61 от 08.06.2009 г. «Об утверждении номенклатуры должностей служащих с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием» в аптеках определена должность провизора-технолога.

В соответствии с приложением к постановлению Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь № 80 от 18.07.2012 г. в должностные обязанности **провизора-технолога** входит:

- ✓ осуществление аптечного изготовления лекарственных средств по индивидуальным назначениям (рецептам) врача и требованиям (заявкам) организаций здравоохранения, концентрированных растворов, внутриаптечных заготовок в соответствии с правилами фармацевтической технологии;
- ✓ контроль сроков годности изготовленных лекарственных средств;
- ✓ проведение всех видов внутриаптечного контроля;
- ✓ обеспечение хранения лекарственных средств, фармацевтических субстанций;
- ✓ участие в определении потребности, приемке и распределении фармацевтических субстанций, лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента по местам хранения;
- ✓ эффективное использование технологического оборудования, средств механизации;
- ✓ ответственность за результаты выполненной работы в соответствии с законодательством;

✓ соблюдение требований Надлежащей аптечной практики, санитарных правил, норм и гигиенических нормативов, правил внутреннего трудового распорядка.

Аптечное изготовление и промышленное производство лекарственных средств в Республике Беларусь подлежат обязательному лицензированию в соответствии с Указом Президента Республики Беларусь № 450 от 01.09.2010 г. «О лицензировании отдельных видов деятельности».

Лицензия (от лат. *licentia* - право, разрешение) - разрешение на право, либо право на выполнение некоторых действий, которое может удостоверяться (подтверждаться) одним и тем же документом.

Согласно п. 36 Указа работы и услуги, связанные с аптечным изготовлением и реализацией лекарственных средств подлежат обязательному лицензированию, а именно:

- ✓ аптечное изготовление лекарственных средств;
- ✓ отпуск лекарственных средств организациям здравоохранения и (или) их структурным подразделениям;
- ✓ оптовая реализация лекарственных средств отечественного производства и (или) зарубежного производства;
- ✓ оптовая реализация лекарственных средств организациям здравоохранения;
- ✓ розничная реализация лекарственных средств.

Лицензирование деятельности, связанной с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, осуществляется Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Лицензия выдается на срок не менее 5 и не более 10 лет. Срок действия лицензии исчисляется со дня принятия лицензирующим органом решения о ее выдаче.

Нормирование состава прописей лекарственных средств.

Нормирование состава прописей лекарственных средств определяется прописями, которые подразделяются на стандартные и нестандартные.

Стандартные прописи подразделяются на официальные и мануальные.

Официальные (*formulae officinales* от лат. слова *officina* - мастерская, лаборатория) - прописи, включенные в фармакопейные статьи, утвержденные государственными и законодательными органами (комиссия по лекарственным средствам). Нормирование состава официальной прописи осуществляется в соответствии с общими фармакопейными статьями (ОФС), частными фармакопейными

статьями (ФС) и фармакопейными статьями конкретного предприятия-производителя лекарственных средств (ФСП).

ОФС включает в себя перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа лекарственных средств, требования к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

ФС разрабатывается на лекарственное средство под международным непатентованным названием, если оно имеется (для монокомпонентных лекарственных средств) и содержит обязательный перечень показателей и методов контроля качества (с учетом его лекарственной формы), соответствующих положениям ведущих зарубежных фармакопей.

ФСП конкретного предприятия-производителя лекарственных средств содержит перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства производства конкретного предприятия.

Мануальные прописи (formulae manuales от лат. manus - рука), многократно проверенные, широко применяемые на практике, заключенные в специальные сборники - мануалы. В основном это прописи авторские (капли Вогчала, микстура Павлова, капли Зеленина, линимент Вишневского).

Нестандартные прописи - это индивидуальные врачебные прописи, которые часто называют магистральными (formulae magistrales от лат. magistr - мастер). Нестандартные прописи изготавливаются по рецептам врачей.

Рецепт (от лат. recipere - брать, принимать) - письменное обращение врача к фармацевтическому работнику аптеки с просьбой о выдаче пациенту лекарственного средства, написанное на установленной законом форме в соответствии с принятыми правилами и указанием дозировки и способа применения. **Правила выписки рецептов** на лекарственные средства утверждены Постановлением № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99.

При выписывании рецепта разрешается использовать только принятые сокращения. В рецепте ингредиенты выписывают по их химическим, условным названиям или по международным непатентованным названиям (МНН). При перечислении ингредиентов каждое вещество пишут на отдельной строке с прописной буквы. Названия ингредиентов приводят в родительном падеже. Количества твердых веществ указывают в граммах и их долях и обозначают арабскими цифрами в виде целых или смешанных чисел с десятичными дробями. При этом слово «граммов» опускают. Жидкие лекарственные средства выписывают в миллилитрах, граммах и каплях.

Для выписывания рецептов используются четыре формы бланков:

- ✓ бланк рецепта врача для выписки лекарственных средств, реализуемых в аптеке за полную стоимость - форма 1.

- ✓ бланк рецепта врача для выписки наркотических средств - форма 2;

- ✓ бланк рецепта врача для выписки психотропных веществ и лекарственных средств, обладающих анаболической активностью, реализуемых в аптеке за полную стоимость - форма 3;

- ✓ бланк рецепта врача на лекарственное средство и перевязочный материал, выдаваемые бесплатно, в том числе на льготных условиях - льготный рецепт.

На рецептурном бланке формы 1 выписывается:

- ✓ одно лекарственное средство, рецепт врача на которое остается в аптеке;

- ✓ два лекарственных средства, рецепт врача возвращается пациенту.

- ✓ три лекарственных средства - если лекарственное средство требует растворения при медицинском применении (в этом случае растворитель может быть выписан третьим), рецепт врача также возвращается пациенту.

Рецепты на лекарственные средства, в состав которых входят кодеин, кодеина фосфат, фолкодин, этилморфина гидрохлорид с другими фармакологически активными веществами, субстанции списка «А», контролируемые и подлежащие предметно-количественному учету психотропные средства, спирт этиловый, снотворные, нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, стероидные гормоны, теофедрин, бронхолитин и другие, содержащие эфедрин средства, таблетки клонидина гидрохлорида, средства, обладающие анаболической активностью, формы индивидуального изготовления, содержащие спирт этиловый выписываются на форме 1 за подписью и личной печатью врача и печатью ОЗ. Срок действия рецептов на данные средства - 30 дней.

На бланке рецепта формы 2 выписывается одно наркотическое средство. Рецепт врача дополнительно подписывается руководителем организации здравоохранения или его заместителем по медицинской части и заверяется круглой печатью ОЗ, финансируемой из бюджета. Номер бланка рецепта формы 2 указывается в медицинской документации пациента, которому выписано наркотическое средство.

При выписке пациенту наркотических средств в виде трансдермальных лекарственных форм впервые врач делает отметку в медицинской документации пациента о том, что данное наркотическое средство назначается в первый раз. В последующем для выписки нового рецепта врача на наркотические средства в виде трансдермальных пластырей пациент сдает врачу использованные. Их количество врач сверяет с данными медицинской документации пациента и делает отметку об использовании ранее выписанных трансдермальных пластырей.

Бланк рецепта формы 2 является бланком строгой отчетности и должен быть напечатан типографским способом на бумаге розового цвета, имеющей степень защиты, типографские серию и номер.

На бланке рецепта врача формы 3 выписывается одно наименование психотропного вещества или лекарственного средства, обладающего анаболической активностью. Бланк рецепта формы 3 также является бланком строгой отчетности и должен быть напечатан типографским способом на бумаге желтого цвета, имеющей степень защиты, типографские серию и номер.

На бланке льготного рецепта выписывается одно лекарственное средство, наркотическое средство или психотропное вещество в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Запрещается выписывать рецепты врача на лекарственные средства, наркотические средства и психотропные вещества, не зарегистрированные в Республике Беларусь в установленном порядке, наркотические средства для парентерального введения, кетамин, галотан, изофлуран, лития и натрия оксидутират для парентерального введения, бария сульфат для рентгеноскопии, по просьбе пациентов и (или) их родственников, без осмотра пациента и установления диагноза.

Все сокращения, возможные при выписывании рецепта, нормируются. В рецепте врача указываются сроки хранения их в аптеке. При выписывании пациентам, имеющим хронические заболевания, рецептов врача на лекарственные средства, в том числе, изготавливаемые в аптеке, на бланках рецепта формы 1 разрешается устанавливать срок действия рецептов в пределах курса лечения таких пациентов, но не более 3 месяцев, за исключением лекарственных средств, рецепт врача на которые остается в аптеке. В этом случае врач должен сделать запись в рецепте: «Пациенту, имеющему хроническое заболевание», указать его срок действия и периодичность реализации лекарственных средств в аптеке (еженедельно, один раз в десять дней, ежемесячно и так далее), заверить запись своей подписью и личной печатью.

Норма единовременной реализации в граммах и миллиграммах для наркотических средств и психотропных веществ установлена для готовых лекарственных форм (в чистом виде и в смеси с другими фармацевтическими субстанциями) и для лекарственных средств, изготовленных в аптеке.

Если средство списков «А» или «Б» выписывается в дозе, превышающей высшую разовую дозу, врач обязан написать дозу этого средства прописью и поставить восклицательный знак.

Нормирование качества лекарственных средств.

Нормирование качества лекарственных средств включает систему мероприятий по обеспечению нормативными правовыми актами, реактивами и приборами, обучению персонала, проведению физико-химического анализа, регистрации результатов, проверке и самоконтролю, нормированию показателей и порядку постадийного контроля качества изготовленных лекарственных средств.

Качество лекарственных средств определяет Государственная Фармакопея (ГФ) в виде фармакопейных статей (ФС). В период между выпусками фармакопей нормы качества определяют фармакопейные статьи. В 2007 г. вступил в силу I том Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), а с 1 января 2013 г. - I том ГФ РБ второго издания, который содержит обязательные стандарты и положения, регламентирующие качество лекарственных средств: общие статьи и методы анализа, контейнеры, реактивы, общие тексты, общие статьи на лекарственные формы. Кроме того, в издание включен раздел определения сравнительной биодоступности и биоэквивалентности генерических лекарственных средств.

С 1 июня 2008 г. введен в действие II том ГФ РБ, содержащий физические и физико-химические методы анализа, испытание на предельное содержание примесей, методы анализа лекарственного растительного сырья и лекарственных средств из него, фармацевтико-технологические испытания, требования к реактивам и титрованным растворам, общие статьи на такие лекарственные формы и субстанции как драже, лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья, гомеопатические лекарственные средства. Кроме того, II том ГФ РБ содержит частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования и на лекарственное растительное сырье.

С 22 декабря 2009 г. на территории Республики Беларусь действует и III том ГФ РБ. Он содержит физические и физико-химические методы анализа, испытание на предельное содержание примесей, методы количественного определения, биологические испытания, фармацевтико-технологические испытания, требования к реактивам и буферным растворам, общие тексты. В III томе ГФ РБ также описаны экстемпоральные лекарственные средства, приведены общие статьи на лекарственные формы и субстанции, частные фармакопейные статьи на субстанции для фармацевтического использования и на лекарственное растительное сырье.

ГФ РБ основана на современных достижениях медицины, фармации, химии и других смежных наук. Она предназначена для специалистов, занимающихся разработкой, производством, контролем качества, хранением и реализацией лекарственных средств. Почти во всех странах мира имеются государственные фармакопеи. Фармакопея в нашей стране носит законодательный характер. Общие требования к качеству

лекарственных средств изложены в Международной фармакопее, не имеющей законодательного характера.

Кроме того, на территории Республики Беларусь контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, осуществляется с учетом Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках». Постановление предусматривает общие положения, в соответствии с которыми все лекарственные средства, изготовленные в аптеках (в том числе гомеопатических) по индивидуальным рецептам или требованиям организаций здравоохранения, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, а также концентраты и полуфабрикаты подвергаются внутриаптечному контролю: письменному, органолептическому и контролю при реализации - обязательно; опросному и физическому - выборочно; химическому - в соответствии с требованиями Постановления.

Письменный контроль заключается в оформлении паспорта письменного контроля (ППК). В ППК должны быть указаны: дата изготовления, № рецепта, наименование взятых фармацевтических субстанций и их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственную форму. Паспорт заполняется немедленно после изготовления лекарственной формы, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты. Общая масса пилюль или суппозитория, концентрация и объем изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в ППК, но и на рецептах. ППК сохраняются в аптеке в течение 2 мес.

Органолептический контроль включает проверку лекарственных средств по показателям: «Описание» (внешний вид, цвет, запах), однородность, отсутствие видимых механических включений (в жидких лекарственных формах). На вкус проверяются выборочно лекарственные формы, предназначенные для детей.

Контроль при реализации подвергаются все изготовленные в аптеках лекарственные средства (в том числе гомеопатические) при их реализации. При этом проверяется соответствие:

- упаковки лекарственных средств физико-химическим свойствам входящих в них фармацевтических субстанций;
- указанных в рецепте доз наркотических средств, психотропных веществ, субстанций списков «А» и «Б» возрасту больного;
- номера на рецепте и номера на этикетке;
- фамилии больного на квитанции, фамилии на этикетке и рецепте или его копии;
- копий рецептов прописям рецептов;

- оформления лекарственных средств действующим требованиям.

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственного средства, количества и массы отдельных доз (не менее 3 доз), входящих в данную лекарственную форму. Проверяются:

✓ качество укупорки каждой серии фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее 3 упаковок;

✓ лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), не менее 3 % от количества лекарственных форм, изготовленных за день;

✓ каждая серия лекарственных форм, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее 5 контейнеров.

При *опросном контроле* исследуется каждое 5-е лекарственное средство. Провизор-технолог называет первую, входящую в лекарственную форму фармацевтическую субстанцию, а в лекарственных формах сложного состава указывает также ее количество, после чего фармацевт называет все взятые фармацевтические субстанции и их количества.

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления лекарственного средства по показателям: «Подлинность», «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) фармацевтических субстанций, входящих в его состав.

Нормы допустимых отклонений и сроки хранения лекарственных средств, изготовленных в аптеках, регламентированы разделом «Эктемпоральные лекарственные средства» Государственной фармакопеи Республики Беларусь, а также Постановлением № 35 от 14.08.2000 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».

Нормирование условий изготовления лекарственных средств.

Нормирование условий изготовления лекарственных средств включает следующие составные части:

✓ нормирование требований производственной санитарии и условий асептики;

✓ нормирование условий приемки, хранения лекарственных средств и изделий медицинской техники;

✓ нормирование процесса изготовления лекарственных средств, выполнения правил упаковки и оформления.

Нормирование требований производственной санитарии и условий асептики предусматривает проведение санитарно-гигиенических мероприятий, а именно: подготовку помещений, поверхностей и оборудования в них, обработку воздушной среды, подготовку персонала, его

санитарной одежды, получение воды очищенной и для инъекций, обработку вспомогательных и укупорочных материалов, стерилизацию готовой продукции. Все эти аспекты регламентированы Постановлением № 154 от 01.10.2012 г. «Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек».

Сотрудники аптек должны соблюдать действующие правила охраны труда, включающие технику безопасности, производственную санитарию и противопожарную безопасность.

При нормировании условий приемки, хранения лекарственных средств и изделий медицинской техники в аптеках предусматривается погрузочно-разгрузочная площадка напротив распаковочной для подъезда машин (рампа с навесом). Ее высота должна соответствовать уровню днища кузова грузового автомобиля, ширина – не менее 2 м. Товар с разгрузочной площадки поступает в распаковочную где транспортная тара очищается от пыли, вскрывается, лекарственные средства транспортируются в помещения хранения средствами малой механизации.

Хранение лекарственных средств осуществляется в соответствии с Приказом МЗ РБ № 149 от 19.05.1998 г. «Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения», а также Инструкции «О порядке выписки рецепта врача» в соответствии с Постановлением МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г. с учетом их физико-химических и токсикологических свойств, возможного воздействия различных факторов внешней среды, способа применения и лекарственной формы. Лекарственные средства содержатся в условиях, указанных предприятием-производителем, в том числе при оговоренных режимах температуры, влажности и освещенности. Каждое наименование и каждая серия лекарственных средств должны храниться отдельно.

Лекарственные средства, требующие защиты от воздействия повышенной температуры, хранят при комнатной (10-20°C), прохладной (12-15°C) температуре или в холодильной камере (0-4°C). Температура и влажность воздуха ежедневно регистрируются в соответствующих журналах учета.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь установлены перечень наркотических средств, психотропных веществ (*Постановление МЗ РБ № 26 от 28.05.2003 г. «Об утверждении Республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь»*), а также перечень лекарственных средств, которые включены в список «А» (*Постановление МЗ РБ № 16 от 24.06.2005 г. «Об утверждении перечня лекарственных средств списка «А» и правил хранения лекарственных средств списка «А»*).

Кроме того, Министерством здравоохранения Республики Беларусь также определены порядок прописывания, приобретения, хранения, реализации и использования субстанций данных групп (*Постанов-*

ление МЗ РБ № 51 от 28.12.2004 г «О порядке приобретения, хранения, реализации и использования наркотических и психотропных веществ в медицинских целях», Постановление № 181 от 31.10.2008 г «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99»).

Фармацевтические субстанции списка «Б» (Heroica) являются сильнодействующими, в аптеках подлежат хранению в шкафах с указанием высших разовых и суточных доз.

В аптеках, осуществляющих розничную реализацию и аптечное изготовление наркотических средств и психотропных веществ, наркотические средства хранятся в сейфах или металлических шкафах, прикрепленных к стене или полу, психотропные вещества подлежат хранению в металлических шкафах, прикрепленных к стене или полу, термолабильные психотропные вещества хранят в холодильниках или холодильных шкафах.

В помещении изготовления лекарственных средств производственных аптек хранение наркотических средств и психотропных веществ в виде фармацевтических субстанций осуществляется в сейфах или металлических шкафах, прикрепленных к стене или полу. В рабочее время сейфы и металлические шкафы закрываются на замок. Ключи от помещений, сейфов и металлических шкафов должны находиться у заведующего аптекой, заместителя заведующего или провизора-технолога. По окончании рабочего дня помещения, а также сейфы (металлические шкафы) и холодильник в помещениях изготовления лекарственных средств производственных аптек опечатываются или пломбируются, а ключи от них, печать или пломбир хранятся вместе и передаются для хранения заведующему или материально ответственному лицу.

Аптеки приобретают наркотические средства и психотропные вещества на аптечных складах в объемах, не превышающих месячную потребность. Помещения, в которых хранятся наркотические и психотропные лекарственные средства, должны быть оборудованы охранной сигнализацией и технически укреплены.

Наркотические средства независимо от лекарственной формы и психотропные вещества в ампулах и в виде фармацевтических субстанций в аптеках подлежат предметно-количественному учету в журнале предметно-количественного учета наркотических средств и психотропных веществ в аптеках в соответствии с Приказом МЗ РБ № 51 от 28.12.2004 г.

Хранение психотропных веществ допускается на стеллажах или поддонах, термолабильных психотропных веществ - в холодильных камерах или холодильных шкафах. Наркотические средства и психотропные вещества хранятся в специально оборудованных помещениях, соответствующих требованиям по технической укрепленности, установлен-

ным Постановлением Министерства Внутренних Дел и Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 105/9 от 04.04.2005 г. «Об утверждении инструкции о требованиях к технической укрепленности и оснащению техническими системами охраны помещений, предназначенных для хранения наркотических средств и психотропных веществ».

На внутренней стороне дверок сейфа или металлического шкафа, в котором хранятся лекарственные средства списка «А» в виде фармацевтических субстанций, должна находиться надпись: «А», «Venepa» с указанием высших разовых и суточных доз.

Лекарственные средства списка «А» в виде фармацевтических субстанций, находящиеся на хранении, также подлежат предметно-количественному учету в «Журнале предметно-количественного учета лекарственных средств списка «А» в виде фармацевтических субстанций».

Надписи на штангласах, в которых хранятся наркотические средства, психотропные вещества и вещества списка «А», должны быть белого цвета на черном фоне, кроме того, должны быть указаны высшие суточные и разовые дозы.

Нормирование технологического процесса изготовления лекарственных средств, выполнения правил упаковки и оформления.

Технологический процесс изготовления лекарственных средств включает вспомогательные работы, технологию изготовления лекарственной формы, оценку её качества, упаковку, маркировку, контроль при реализации. Вспомогательные работы предусматривают подготовку помещений, оборудования, персонала, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, вспомогательных материалов и упаковочных средств. Технология изготовления лекарственной формы подразумевает фармацевтическую экспертизу рецепта, расчеты на оборотной стороне паспорта письменного контроля (ППК), отвешивание (отмеривание) ингредиентов, их смешивание, использование определенных технологических приемов, дозирование и первичную упаковку. Оценка качества изготовленной лекарственной формы состоит из постадийного письменного, опросного, физического и химического контроля. После оценки качества лекарственная форма упаковывается, маркируется и реализуется после предварительного контроля.

Упаковка лекарственных средств, изготовленных в аптеках первой категории (больничной аптеке первой категории), в том числе фасованных, осуществляется с использованием упаковочных материалов, прошедшие в установленном порядке государственную гигиеническую регламентацию и регистрацию.

Единые правила оформления лекарственных средств регламентированы Постановлением МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г. «Об утверждении

нии Инструкции по оформлению лекарственных средств, изготовленных и фасованных в аптеках, и готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций, фасованных в аптеках и на аптечных складах». Инструкция устанавливает порядок оформления лекарственных средств, изготовленных в аптеках по индивидуальным назначениям (рецептам) врачей, требованиям (заявкам) организаций здравоохранения, в порядке внутриаптечной заготовки и фасовки, а также готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций, фасованных в аптеках и на аптечных складах.

Лекарственные средства, изготовленные в аптеках, а также готовые лекарственные средства и фармацевтические субстанции, расфасованные в аптеках и на аптечных складах, оформляются этикетками. Этикетки, предназначенные для оформления лекарственных средств, изготовленных в аптеках, в зависимости от способа их применения подразделяются на следующие виды:

- ✓ для внутреннего применения с надписью «Внутреннее»;
- ✓ для наружного применения с надписью «Наружное»;
- ✓ для инъекционного введения с надписью «Для инъекций»;
- ✓ применяемые в офтальмологической практике с надписью «Глазные капли», «Глазная мазь».

Данные этикетки имеют на белом фоне следующие сигнальные цвета:

- ✓ для внутреннего применения - зеленый;
- ✓ для наружного применения - оранжевый;
- ✓ для инъекционного введения - синий;
- ✓ применяемые в офтальмологической практике - розовый.

Этикетки должны иметь: эмблему (чаша со змеей), наименование аптеки или аптечного склада, их местонахождение, предупредительную надпись «Бережь от детей», предупредительную надпись «Стерильно» - для лекарственных средств, изготовленных в аптеке и предназначенных для инъекционного введения, номер рецепта (серии), дату изготовления, срок годности, цену. Этикетки могут также иметь предупредительные надписи с соответствующим текстом и сигнальными цветами:

- «Перед употреблением взбалтывать» - на белом фоне зеленый шрифт;
- «Хранить в защищенном от света месте» - на синем фоне белый шрифт;
- «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C» - на голубом фоне белый шрифт;
- «Детское» - на зеленом фоне белый шрифт;
- «Для новорожденных» - на зеленом фоне белый шрифт;
- «Обращаться с осторожностью» - на белом фоне красный шрифт;
- «Сердечное» - на оранжевом фоне белый шрифт;
- «Бережь от огня» - на красном фоне белый шрифт;
- «Хранить в сухом месте» - на коричневом фоне белый шрифт;

- «Для клизм» - на красном фоне черный шрифт;
- «Для дезинфекции» - на оранжевом фоне черный шрифт.

Лекарственные средства, изготовленные в аптеках, в зависимости от лекарственной формы и назначения оформляются соответствующими видами этикеток с надписями: «Микстура», «Капли», «Порошки», «Внутреннее гомеопатическое», «Наружное гомеопатическое», «Глазные капли», «Глазная мазь», «Мазь», «Для инъекций». Суппозитории, глобули оформляются этикетками с надписью «Наружное», которые заполняются от руки.

На этикетках, предназначенных для оформления лекарственных средств, изготовленных по рецептам врачей, должны быть предусмотрены обязательные обозначения, а также следующие дополнительные обозначения:

✓ Ф.И.О. пациента;

✓ указания о дозировке и способе применения:

для микстур: по _____ ложке _____ раз в день _____ еды;

для капель внутреннего употребления:

по _____ капель _____ раз в день _____ еды;

для порошков: по _____ порошку _____ раз в день _____ еды;

для глазных капель: по _____ капель _____ раз в день в _____ глаз;

для капель в ухо: по _____ капель _____ раз в день в _____ ухо;

для капель в нос: по _____ капель _____ раз в день.

Для лекарственного растительного сырья и сборов из него должен быть указан способ приготовления в домашних условиях, а также способ применения, как для микстур.

Для остальных лекарственных форм, применяемых наружно, должно быть предусмотрено свободное место для указания способа применения, которое заполняется от руки или наносится штампом.

На этикетках на лекарственные средства для инъекционного введения должно быть обязательно предусмотрено свободное место для указания состава лекарственного средства и способа его применения или введения.

На этикетках, предназначенных для оформления лекарственных средств, изготовленных по требованиям (заявкам) организаций здравоохранения, должны быть предусмотрены обязательные обозначения, а также следующие дополнительные обозначения: наименование организации здравоохранения, наименование структурного подразделения, состав лекарственного средства, номер анализа, изготовил, проверил, реализовал.

Состав лекарственного средства должен заполняться от руки или наноситься штампом, часто встречающийся состав может быть напечатан типографским способом.

На этикетках на лекарственные средства для инъекционного введения должен быть указан подробный способ введения лекарственного

средства: «Внутривенно», «Внутривенно (капельно)», «Внутримышечно».



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Основные направления государственного нормирования аптечного изготовления лекарственных средств.
2. Нормирование права на фармацевтическую работу.
3. Нормирование состава прописей лекарственных средств, стандартные и нестандартные прописи. Рецепт, его составные части, правила выписки и порядок хранения в аптеках.
4. Нормирование качества лекарственных средств. Государственная фармакопея Республики Беларусь, её структура. Общие и частные фармакопейные статьи.
5. Нормирование условий изготовления лекарственных средств.
6. Нормирование условий приемки, хранения лекарственных средств и изделий медицинской техники, процесса изготовления лекарственных средств, выполнения правил упаковки и оформления.

РАЗДЕЛ 3. ДОЗИРОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ



Врач, назначая лечение устно или письменно (в рецепте) предписывает нужное количество лекарственного средства, продолжительность и кратность его применения. Главная задача провизора-технолога и аптеки в целом - выдать пациенту то количество лекарственного средства, которое прописал врач. Для реализации этой задачи необходима операция дозирования. В аптечной практике применяют три способа дозирования: *по массе, по объему, каплями*.

Определенное количество лекарственного средства, выраженное в весовых, объемных или условных (биологических) единицах или единицах радиоактивности, называют дозой (греч. *dosis* - порция, доза). В зависимости от силы фармакологического действия различают дозы: минимальные, максимальные, средние терапевтические (лечебные), дробные (уменьшенные), токсические, летальные.

Доза минимальная (Dosis minima) - это наименьшая доза лекарственного средства, способная вызвать фармакологическую реакцию.

Доза максимальная (Dosis maxima) - это доза лекарственного средства, способная вызвать наибольшее, или предельное фармакологическое действие.

Средняя терапевтическая доза (Dosis therapeutica, seu curativa media) - это доза лекарственного средства, обычно содержащаяся в

единице дозированной лекарственной формы (порошок, таблетка, капсула) и широко применяемая в лечебной практике. Средняя терапевтическая доза составляет обычно 1/2 или 1/3 от максимальной дозы.

Дробная доза (Dosis refracta) - это уменьшенная доза лекарственного средства, назначаемая многократно, через определенные промежутки времени.

Дозирование бывает разовым и суточным. Дозу на один прием называют разовой (*pro dosi*). Все количество лекарственного средства, принятое в течение суток (или за день), называют суточной дозой (*pro die*). Обычно суточная доза превышает разовую дозу в 3-5 раз.

Для наркотических средств, психотропных веществ, фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» государственными органами (Комиссия по лекарственным средствам МЗ РБ) устанавливаются высшие дозы для разового и суточного приемов для взрослых, отдельно для детей и однократные дозы для животных. Эти дозы приводятся в государственной и международной фармакопеех в специальных таблицах и частных статьях.

Токсическая доза (Dosis toxica) - это доза лекарственного средства, вызывающая реакцию организма, выходящую за пределы нормальных физиологических реакций и носящую патологические черты.

Летальная доза (Dosis letalis) - это доза, при приеме которой токсические явления могут завершиться смертельным исходом.

В характеристике токсичности по смертельному эффекту наиболее значима *средняя смертельная доза (DL₅₀)*, вызывающая гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок или нанесении на кожу.

Диапазон между минимальной и токсической дозами называется *терапевтической шириной действия* лекарственного средства. Чем больше терапевтическая широта действия, тем легче подбирать дозу для индивидуального назначения пациенту, тем меньше вероятность проявления побочных эффектов.

Дозирование для взрослых рассчитано на пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Пациентам старше 60 лет, в зависимости от их состояния, назначают от 3/4 до 1/2 от дозы взрослого. Это связано с тем, что в стареющем организме процессы метаболизма и выведения фармацевтических субстанций из организма замедлены, а в крови создается лечебная концентрация веществ и при введении их сниженной дозы.

Особую осторожность необходимо проявлять при дозировании лекарственных средств детям, имея в виду особенности детского организма, специфику метаболизма и выведения лекарственных средств, повышенную чувствительность детей к ряду лекарственных

средств, а также разную массу тела детей одного возраста. С учетом этого составляются таблицы доз фармацевтических субстанций по возрастам или на 1 кг массы тела. Кроме того, имеется ряд формул для расчета дозы для детей, например:

$$A = B - \frac{a}{a+12}; \quad A = B - \frac{4a+20}{100}; \quad A = B - \frac{\beta}{70}$$

где А - доза для ребенка; В - доза для взрослого; а - возраст ребенка, в годах; β - масса тела ребенка, кг.

Для проверки правильности выписывания врачом в рецепте дозировки фармацевтических субстанций списков «А» и «В», а также наркотических средств и психотропных веществ существуют общие принципы расчета и проверки доз в различных лекарственных формах.

Средства измерения. Метрологический контроль.

Для определения качества лекарственных средств используются средства измерения - технические средства, приборы и оборудование, имеющие нормированные метрологические свойства.

Средства измерения делятся на 2 класса: образцовые и рабочие.

Образцовые средства измерения - это меры, измерительные приборы или преобразователи, существующие и поддерживающиеся в идеальном состоянии в институтах Госстандарта, региональных центрах метрологии. Они служат для контроля правильности работы рабочих измерительных средств - приборов, находящихся на рабочем столе в аптеке, лаборатории. Образцовые средства измерений периодически поверяют по эталонам, которые находятся в национальных институтах метрологического обеспечения.

Рабочие средства измерений - это меры, устройства или приборы, применяемые для измерений в течение рабочего времени.

В зависимости от использованных физических принципов измерения различают электрические, пневматические, оптические, фотоэлектрические и другие средства измерения.

Изготовление безопасных и эффективных лекарственных средств совершенствование технологических процессов невозможны без измерения параметров их качества.

Измерения проводят, во-первых, для установления действительных параметров лекарственных средств и изделий медицинской техники и соответствия их требованиям нормативным правовым актам, во-вторых - для проверки точности технологического процесса и его совершенствования.

Метрология - наука об измерениях физических величин, методах и средствах обеспечения их единства.

Основные задачи метрологии:

- ✓ развитие общей теории измерений;

- ✓ установление единиц физических величин и их системы;
 - ✓ разработка методов и средств измерений, а также методов определения точности измерений;
 - ✓ обеспечение единства измерений, единообразия средств и требуемой точности измерений;
 - ✓ установление эталонов и образцовых средств измерений;
- разработка методов передачи размеров единиц от эталонов или образцовых средств измерений рабочим средствам измерений и др.

Метрологический контроль - деятельность, осуществляемая органом государственной метрологической службы или метрологической службой юридического лица в целях проверки соблюдения установленных метрологических правил и норм. Метрологический контроль осуществляется в соответствии с *Законом Республики Беларусь от 05.09.1995 г. № 3848-XII в редакции Закона Республики Беларусь от 04.01.2014 г. № 130-3 «Об обеспечении единства измерений»* путем утверждения всех средств измерений, поверок, средств измерений, в том числе эталонов, лицензирования деятельности юридических и физических лиц по изготовлению, ремонту, продаже и прокату средств измерений.

Дозирование по массе.

Из всех способов дозирования наиболее часто используют дозирование по массе, так как взвешивать можно как твердые, так и жидкие вещества. Дозирование по массе – это технологическая стадия деления общей массы лекарственного средства на дозы, прописанные врачом. По массе дозируют порошки, растворы твердых и жидких фармацевтических субстанций в вязких и летучих растворителях, суспензии с концентрацией твердой фазы 3 % и более, эмульсии, жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), силиконовые жидкости, эфир хлороформ, бензилбензоат, валидол, ванилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол, кислоту молочную, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль.

Общие правила дозирования по массе:

- ✓ правильный выбор оборудования для дозирования;
- ✓ взвешивание необходимо проводить при температуре их градуировки (обычно при 20°C) и при отсутствии движения воздуха;
- ✓ при взвешивании необходимо смотреть на гири перед установкой их на чашку весов и после помещения в пенал для хранения, проверяя правильность набора массы;
- ✓ весы необходимо содержать в чистоте, обрабатывать не реже 1 раза в 7-10 дней спирто-эфирной смесью и хранить, накрыв сверху кожухом из полимерной пленки.

Дозирование по массе проводят обычно на рычажных весах, которые относятся к группе технических весов II класса и показывают массу в сравнении с эталонными массами (гирями). Это аптечные ручные весы типа ВР или ВСМ, тарирные весы, технические весы аптечные ВА с максимальной нагрузкой 1000 г. Для взвешивания больших масс применяют настольные обыкновенные (ВНО) или весы Беранже и др. В современных аптеках используют электронные весы различных производителей: BL-01 (Китай), ADAM серии Highland HCB (Великобритания), CAS серии MWP (Корея), МАССА-К серии ВК, Сартогосм серии ВМК (Россия) и т.д. Цена деления таких весов 0,001-0,005; наибольший предел взвешивания – 3000,0-5000,0 г. Электронные весы предназначены для высокоточного взвешивания в условиях аптек и лабораторий.



Рис. 1 – Весы электронные аптечные.

Пружинные весы в аптечной практике не применяют, так как на точность их показаний оказывает влияние географическая широта, а также изнашиваемость пружин.

При изготовлении лекарственных средств для дозирования по массе сухих, густых и жидких веществ обычно используют тарирные весы с пределами допустимых нагрузок от 50,0 г до 1 кг. Тарирными их называют потому, что дозированию по массе всегда предшествует операция тарирования - уравнивание массы тары равноценной тарой (контейнер с контейнером).

Наиболее часто для измерения массы используют весы ручные аптечные. Эти весы предназначены для взвешивания сыпучих материалов (ВСМ). ВСМ изготавливают четырех типоразмеров: ВСМ-1, ВСМ-5, ВСМ-20, ВСМ-100.

Для взвешивания больших количеств фармацевтических субстанций используют весы 3-го класса: настольные, циферблатные, сотенные, электронные, широко применяемые также в торговле и промышленности.

Любые весы, применяемые в фармации, характеризуются следующими параметрами:

✓ *наибольший предел взвешивания (НПВ)* - максимальная масса взвешиваемого груза, при которой возможна точность измерения в пределах допустимой ошибки взвешивания. При попытке взвесить груз тяжелее НПВ прибор, скорее всего, покажет либо неправильный вес, либо выдаст сообщение об ошибке, либо разрушится;

✓ *наименьший предел взвешивания (НмПВ)* - ограничение на минимальную массу, которую весы могут измерить в пределах допустимой ошибки взвешивания;

✓ *шкала весов* - диапазон между НПВ и НмПВ;

✓ *цена деления шкалы весов* - отрезок на числовой оси, равный наименьшему пределу взвешивания.

Для обеспечения точного дозирования, независимо от конструкции, весы должны обладать основными метрологическими свойствами: устойчивостью, чувствительностью, верностью, постоянством показаний.

Устойчивость - способность весов, выведенных из состояния равновесия, возвращаться после нескольких колебаний к первоначальному положению. Устойчивость прямо пропорциональна расстоянию от точки опоры до центра тяжести весов. Устойчивые весы обеспечивают быстроту взвешивания.

Чувствительность - способность весов показывать наличие минимальной разницы между грузами, лежащими на чашках. Чувствительность весов зависит от длины плеча коромысла, веса коромысла, нагрузки весов, величины прогиба коромысла.

Верность весов - способность весов показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого тела и массой стандартного груза - разновеса. Весы верны при условии равноплечности коромысла, симметричности плеч коромысла, равенства веса чашек. Но верность весов ограничена из-за невозможности обеспечения точного равенства плеч коромысла и трения в опорных деталях коромысла при его колебании. Поэтому для весов установлены значения допустимых погрешностей.

Постоянство показаний весов - способность весов показывать одинаковые результаты при многократных определениях массы, проводимых в одних и тех же условиях.

Весы изготавливаются промышленностью в соответствии с Государственными стандартами. Исправность весов контролируется один раз в год представителями Центра метрологии и стандартизации. При этом на коромысло весов наносят клеймо с обозначением года поверки. Аналогично поверяют и клеймят гири.

В нерабочем состоянии для предохранения призм от стирания весы ВСМ сохраняют на крючке на специальном штативе или закрытой коробке. Весы должны убираться на штатив или в коробку с чисто вытертыми чашками, то есть в готовом для работы виде.

При взвешивании на ВСМ их держат в руке на весу (локоть руки опирается на стол). Обычно весы берут за кольцо обоймицы большим и указательным пальцами левой руки таким образом, чтобы обоймица находилась строго перпендикулярно плоскости стола и была свободной. Средний и безымянный пальцы левой руки располагают по обеим сторонам обоймицы, не касаясь ее, но в случае необходимости ограничивая движение стрелки весов.

Убедившись в уравновешенности весов и чистоте чашек, на левую чашку с помощью пинцета помещают требуемый разновес, на правую чашку весов насыпают из штангласа взвешиваемое лекарственное средство, поворачивая штанглас таким образом, чтобы порошок не попадал на шнурки весов. Во время взвешивания необходимо придерживать стрелку весов, не давая ей существенно отклоняться от обоймицы.

В случае передозирования порошка на правую чашку весов, его избыток отсыпают с помощью целлулоидного скребка или «совочка», свернутого из бумаги (так как весы не имеют отсчетной шкалы, момент равновесия определяют по совпадению указательной стрелки с плоскостью симметрии свободно висящей обоймицы).

По окончании взвешивания порошок из чашки весов высыпают на капсулу из простой писчей бумаги, вощаную, парафинированную или пергаментную, в зависимости от свойств лекарственного средства, или в предварительно этикетированный пакет.

Дозирование сухих веществ в количестве от 50,0 г до 1000,0 г принято производить в бумажные пакеты, коробки и другие контейнеры на тарирных весах.

Взвешивание жидкостей на тарирных весах состоит из двух операций: тарирования пустого контейнера и взвешивания жидкости.

На правую чашку весов помещают тарируемый контейнер, на левую - стаканчик с дробью. Путем прибавления (убавления) дроби с помощью второго такого же стаканчика добиваются равновесия весов. Затем на левую чашку помещают необходимый разновес. В контейнер постепенно наливают взвешиваемую жидкость из штангласа. Горлышко штангласа не должно прикасаться к горлышку контейнера. Указательный палец левой руки должен контролировать приближение состояния равновесия.

Если жидкость предназначена для реализации в чистом виде, ее отвешивают непосредственно в контейнер для реализации на тарирных весах. Контейнер подбирают с учетом количества и плотности жидкости. Контейнер должен быть чистый и сухой, что совершенно обязательно при отпуске жирных и минеральных масел, эфира, хлороформа и других жидкостей, несмешивающихся с водой. К контейнеру должна быть подобрана пробка (корковая, резиновая или полиэтиленовая) в зависимости от свойств жидкости. Под корковую пробку, во избежание загрязнения жидкости кусочками пробки, подкладывают кружок из пергамента.

Взвешивание мазеобразных лекарственных средств на тарирных весах проводится на бумагу (при взвешивании мазевой основы) или в широкогорлые контейнеры (при взвешивании мази при помощи шпателя). Для более плотной укладки вязкого лекарственного средства в контейнер, по мере заполнения, его постукивают ладонью левой руки или о крышку стола, покрытую полотенцем. После взвешивания горлышко контейнера вытирают салфеткой.

При взвешивании имеет первостепенное значение правильный выбор весов. Недопустимо переходить за пределы наибольшей или наименьшей нагрузки весов, указанной на коромысле, так как погрешность взвешивания при этом может превышать допустимую. Весы малого размера дают большую точность взвешивания. На одних и тех же весах наибольшую точность дает взвешивание навесок, близких по значению к наибольшей предельной нагрузке. Чтобы сделать правильный выбор весов, наиболее подходящих для взвешивания определенного количества вещества, следует уметь вычислять относительную ошибку (в %) или точность взвешивания.

В аптечной практике основной единицей измерения массы субстанции является грамм – тысячная доля килограмма. В рецепте слово «грамм» или его обозначение «г» опускается.

При дозировании по массе используют следующие названия масс и обозначения:

- | | |
|-----------------------|------------------------------|
| ✓ грамм – 1,0; | ✓ децимиллиграмм – 0,0001; |
| ✓ дециграмм – 0,1; | ✓ сантимиллиграмм – 0,00001; |
| ✓ сантиграмм – 0,01; | ✓ микрограмм – 0,000001. |
| ✓ миллиграмм – 0,001; | |

Для взвешивания на рычажных весах применяют гири, являющиеся мерами массы. В зависимости от назначения различают эталоны, гири общего назначения, образцовые гири, гири-рейтеры, гири, встроенные в весы, специальные гири.

В аптечной практике используют только гири общего назначения, которые выпускают массой от 1 мг до 2000 мг и, в зависимости от точности воспроизведения массы, изготавливают шести классов.

Для удобства работы и хранения гири объединяют в наборы, называемые разновесами. Гири в них подобраны так, чтобы можно было взвесить любую необходимую массу, используя минимальное количество гирь.

Исправность весов аптек контролируется представителями Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при Правительстве РБ. Весы всех типов проверяют 1 раз в год, такие же сроки установлены и для разновесов. При проверке весового хозяйства аптек выдается документ установленного образца, а на коромыслах весов и гирях, начиная с 1 г и более, выбивается клеймо с указанием двух последних цифр года поверки. Аналитические весы и разновесы клеймению не подлежат.

Дозирование по объему и каплями.

В аптечной практике, наряду с дозированием по массе, применяется дозирование жидких лекарственных средств по объему.

Взвешивание жидкостей трудоемко, требует значительных затрат времени, поэтому в практической работе применяется *дозирование жидких лекарственных средств по объему, или отмеривание*. Отмеривание является относительно менее точным способом дозирования по сравнению со взвешиванием. На точность отмеривания влияет чистота мерных приборов, температура, природа жидкости, диаметр измерительного прибора, а также форма мениска. Возможна ошибка дозирования за счет кажущегося смещения уровня жидкости в зависимости от положения глаз работающего - явление *параллакса*. Однако объемный метод дозирования дает значительную экономию времени по сравнению с весовым методом. Соблюдение соответствующих условий работы позволяет свести к минимуму действия отрицательных факторов на точность отмеривания и достичь высокой производительности труда.

Для дозирования жидких лекарственных средств на дому пациента допускается применение так же условных мер, каковыми являются чайная ложка - 5 мл, десертная ложка - 10 мл, столовая - 15 мл.

При изготовлении жидких лекарственных форм массо-объемным методом используют мерную посуду, градуированную на «налив» (мерные колбы, цилиндры, мензурки, градуированные пробирки) и на «вылив» (аптечные бюретки, каплемеры, пипетки) и откалиброванную в соответствии с ТНПА. В первом случае прибор должен вмещать номинальный объем (то есть объем, указанный на стенке прибора). Во втором случае из прибора должен выливаться номинальный объем. Объем вытекающей из прибора жидкости сильно зависит от способа вытекания. Поэтому не следует стремиться выгнать остатки жидкости из пипетки выдуванием, а после полного стекания жидкости выждать 2-3 с. Отмеривание жидкостей по разности делений не допускается.

С помощью мерных приборов рекомендуется дозировать воду и жидкости, имеющие с ней одинаковую плотность. Вязкие и летучие жидкости не отмеривают по объему во избежание большой ошибки дозирования. Уровень прозрачных и бесцветных жидкостей устанавливают по нижнему краю мениска, и окрашенных - по верхнему краю мениска. Объем мерных приборов не должен сильно отличаться от объема дозируемой жидкости.

При изготовлении жидких лекарственных форм массо-объемным способом используют мерные колбы, цилиндры, пипетки, аптечные бюретки, мензурки и другие измерительные приборы.

Мерные колбы - плоскодонные колбы различной емкости, с кольцевой чертой на шейке. На колбе вытравливается число, указывающее ее емкость в мл. Число означает, что при данной температуре (20°C) объем налитой в нее до метки воды точно соответствует указанному. Если опорожнить колбу, то объем вылитой из нее воды будет несколько меньше помеченного, так как часть ее остается на стенках. Поэтому мерная колба не пригодна для измерения точного объема воды, а служит для разбавления растворов до

определенного объема или для растворения какого-либо вещества в определенном объеме при изготовлении инъекционных растворов. Мерные колбы выпускают вместимостью от 10 мл до 2 л.

Мерные цилиндры - стеклянные толстостенные цилиндрические сосуды с нанесенными на наружной стенке делениями, указывающими объем в мл. Их назначение - измерять объем жидкостей, когда не требуется особой точности.

Пипетки - стеклянные трубки небольшого диаметра. Нижний конец пипетки слегка оттянут и имеет диаметр около 1 мм. В верхней части пипетки имеется метка, до которой набирается жидкость (простые пипетки). На стенках пипетки может быть нанесена шкала (градуированные пипетки). Пипетки предназначены для точного отмеривания небольших количеств жидкостей.

Чаще всего в аптечной практике используют более совершенную модель - аптечную пипетку. Она состоит из стеклянной градуированной трубки, стеклянного шара с двумя тубусами (верхним и боковым), резинового баллончика, надетого на верхний тубус, резиновой трубки с бусинкой или пробкой, надетой на боковой тубус. Пипетка крепится в горловине штангласа с помощью резинового кольца. К каждой пипетке прилагается резиновый баллончик. Пипетки выпускаются вместимостью 3, 6, 10 и 15 мл, штангласы к ним - 25 и 100 мл.

Бюретки (рис. 2) представляют собой стеклянные градуированные трубки. Они выпускаются вместимостью 10, 25, 80, 100 и 200 мл. Длина бюреток всех объемов 450 мм при соответственно различном их диаметре 12-32 мм. Одинаковая длина бюреток дает возможность смонтировать их на вертушке таким образом, чтобы середина шкалы деления бюреток постоянно находилась на уровне глаз работающего сидя.

Бюреточная установка с механическим приводом (рис. 3) состоит из металлической вертушки на опорной стойке в виде треноги. По окружности вертушки размещено 16 питающих сосудов из полиэтилена, 16 стеклянных трубок и градуированных бюреток. Бюретка и питающая трубка крепятся в гнездах соответствующего крана. Каждый кран имеет два диафрагменных клапана. Клапанами управляют с помощью двух механических тросиковых приводов с пружинными захватами, нажимая на клавиши «наполнение» или «слив», смонтированных на основании треноги.

При работе вертушку поворачивают и фиксируют с помощью специального фиксатора так, чтобы штоки клапанов соответствующей бюретки расположились напротив пружинных захватов рычажно-тросиковых приводов.

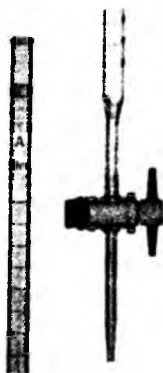


Рис. 2 - Бюретки.

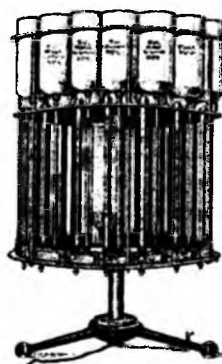


Рис. 3 - Бюреточная установка с механическим приводом.

При нажатии на клавишу «наполнение» один из пружинных захватов оттягивает шток клапана наполнения. Шток оттягивает диафрагму, открывая сообщение между бюреткой и питающей трубкой. Бюретка заполняется жидкостью до необходимого объема. При нажатии на клавишу «слив» другой пружинный захват оттягивает шток диафрагмы сливного клапана. Диафрагма оттягивается, а жидкость сливается в контейнер.

Малые количества жидкостей и жидкостки, прописанные в рецепте в виде определенного количества капель, дозируют каплями. ГФ РБ разрешает для этой цели использовать стандартный каплемер. Калибровка нестандартного каплемера производится с использованием таблиц, приведенных в Государственной фармакопее Республики Беларусь. Вес капель зависит от размера внутреннего и наружного диаметров каплемеров, поверхностного натяжения жидкости, положения каплемера, чистоты каплеобразующей поверхности, температуры.

При назначении жидких лекарственных средств в каплях имеются ввиду капли, образующиеся при вытеснении из стандартного каплемера.

Стандартные каплемеры изготавливают из бесцветного стекла. Нижний конец имеет круглое отверстие, расположенное в плоскости перпендикулярной оси. Стандартный каплемер в соответствии с ГФ РБ дает 20 капель воды в 1 мл при 20°C и имеет наружный диаметр 3 мм, а внутренний 0,6 мм. Другие каплемеры (пипетки) могут быть использованы, если они отвечают требованиям следующего теста: двадцать капель воды при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$, свободно истекающих из каплемера, удерживаемого в вертикальном положении, со скоростью 1 капля/с, должны иметь массу 1000 ± 50 мг.

Каплемер перед использованием должен быть тщательно вымыт и высушен. Проводят три определения для каждого каплемера. По требованию ГФ РБ ни один из результатов не должен отклоняться более чем на 5 % от среднего значения трех определений.

На практике жидкости отмеривают каплями с помощью эмпирического каплемера (глазной пипетки), который предварительно калибруют. При этом необходимо знать соотношение размеров капель из эмпирического и стандартного каплемеров, точнее, какое количество капель из эмпирического каплемера соответствует одной стандартной капле. Это соотношение должно быть указано на этикетке контейнера, который смонтирован с данным каплемером. Кроме того, на этикетке должно быть указано количество капель, соответствующее объемному количеству лекарственного средства (1 мл или 0,1 мл). Последнее необходимо для отмеривания каплями лекарственного средства, когда он выписан по объему в незначительном количестве и отмеривание такого количества затруднительно.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ



1. Дозирование в технологии лекарственных форм. Понятие о дозах. Способы дозирования, применяемые при изготовлении лекарственных средств в аптеках.
2. Средства измерения. Метрологический контроль.
3. Дозирование по массе. Факторы, влияющие на точность дозирования по массе. Правила дозирования сыпучих фармацевтических субстанций, жидкостей с высокой и низкой плотностью.
4. Весы, применяемые в аптечной практике для дозирования лекарственных средств. Разновесы. Уход за аптечными весами и разновесами. Метрологические характеристики весов.
5. Дозирование по объему. Факторы, влияющие на точность дозирования по объему. Характеристика аптечной мерной посуды. Правила работы с мерной посудой.
6. Дозированию каплями. Стандартный и нестандартный каплемеры.

РАЗДЕЛ 4. ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ.



Наиболее древней лекарственной формой являются порошки. О них упоминается в древнеегипетских папирусах, в работах Гиппократ, Диоскорида, Авиценны. *Порошки (pulveres)* - твердая лекарственная форма для внутреннего, наружного и инъекционного применения, представляющая собой свободные всесторонне дисперсные системы без дисперсионной среды.

Порошки по сравнению с другими лекарственными формами обладают рядом *преимуществ*:

- ✓ высокая биологическая доступность фармсредств;
- ✓ простота изготовления;
- ✓ портативность при транспортировке;
- ✓ универсальность состава (в порошках могут прописываться субстанции гидрофильные, гидрофобные, растворимые и нерастворимые в воде);
- ✓ возможность обеспечения как местного, так и общего действия на организм;
- ✓ точность дозирования;
- ✓ большая устойчивость при хранении по сравнению с жидкими лекарственными формами;
- ✓ возможность внутриаптечной заготовки и использования полуфабрикатов в технологическом процессе.

Наряду с преимуществами, порошки имеют и некоторые *недостатки*:

- ✓ более медленный в сравнении с растворами фармакологический эффект из-за растворения перед всасыванием;
- ✓ раздражающее действие на слизистые оболочки, например, хлоралгидрата, бромидов, салицилатов и др.;
- ✓ неудобство приема порошков с горьким вкусом, пахучими и красящими фармацевтическими субстанциями;
- ✓ недостаточная стабильность отдельных ингредиентов при хранении вследствие потери кристаллизационной воды, поглощения оксида углерода (IV) и превращения в другие соединения, окисления кислородом воздуха, поглощения воды из воздуха и отсыревания.

Государственная фармакопея Республики Беларусь предъявляет к порошкам следующие *требования*:

- ✓ сыпучесть;
- ✓ соответствие описанию (внешний вид, цвет, запах);
- ✓ однородность смешения;
- ✓ степень дисперсности;
- ✓ допустимые нормы отклонений в общей массе, в массе отдельных доз и их количеств, в массе входящих в пропись рецепта ингредиентов.

Порошки *классифицируют* по способу применения, составу, характеру дозирования.

По способу применения различают порошки для орального применения, наружного применения, инъекционного введения после растворения в соответствующем растворителе.

По составу порошки делят на простые (*Pulveres simplex*), состоящие из одной фармацевтической субстанции и сложные (*Pulveres composita*), состоящие из нескольких фармацевтических субстанций.

По характеру дозирования:

✓ *недозированные порошки* (перечисляются фармацевтические субстанции и указывается их количество), например:

Rp.: Talci 5,0

Amili 6,0

Zinci oxyli 8,0

Misce, fiat pulvis.

Da. Signa. Присыпка.

✓ *дозированные порошки*, выписанные **разделительным** способом (выписывают массу фармацевтической субстанции и вспомогательного вещества на все дозы и указывают, на сколько доз следует разделить выписанную в прописи рецепта массу порошка):

Rp.: Analgini 3,0

Sacchari 20,0

Misce, fiat pulvis.

Divide in partes equales N 10

Da. Signa. Внутреннее. По 1 порошку 2 раза в день.

дозированные порошки, выписанные **распределительным** способом (массы фармацевтической субстанции и вспомогательного вещества выписывают из расчета на одну дозу и указывают, сколько таких доз следует изготовить):

Rp.: Analgini 0,3

Sacchari 2,0

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses N 10

Signa. Внутреннее. По 1 порошку 3 раза в день.

Особенности технологии изготовления порошков.

Технология простых порошков включает вспомогательные работы (подготовка помещений, оборудования, персонала, вспомогательных материалов, контейнеров и упаковочных средств), изготовление лекарственной формы, которая в основном сводится к развеске фармацевтической субстанции в соответствии с дозами, указанными в рецепте. При этом мелкодисперсные средства (крахмал, натрия гидрокарбонат, натрия сульфат) и предназначенные для растворения самими пациентами перед употреблением реализуются неизмельченными. Например, по рецепту

Rp.: Natrii sulfatis 25,0

Da. Signa. Внутреннее.

Растворить в 1/2 стакана воды.

взвешивают 25,0 г натрия сульфата и помещают в стеклянный контейнер или бумажный пакет с основной этикеткой «Внутреннее», дополнительной - «Хранить в сухом месте».

Измельчению подвергаются лишь кристаллические и труднорастворимые фармацевтические субстанции. По рецепту

Rp.: Streptocidi 0,5

Da tales doses N 20

Signa. Внутреннее. По 1 порошку 3 раза в день.

взвешивают 10,0 г стрептоцида, измельчают в ступке № 5 с добавлением 50 капель спирта этилового, развешивают на 20 доз в бумажные капсулы с этикетками «Внутреннее» и «Хранить в сухом месте».

Преимущественно в аптеке изготавливают сложные порошки. Сложные порошки могут состоять из фармацевтических субстанций с различными физико-химическими свойствами. В сложных порошках в широких пределах варьируются количественные соотношения ингредиентов. Поэтому при изготовлении таких порошков используют различные приемы, обеспечивающие максимальную однородность и точность дозирования смеси.

Технология их изготовления представлена на рисунке 4.

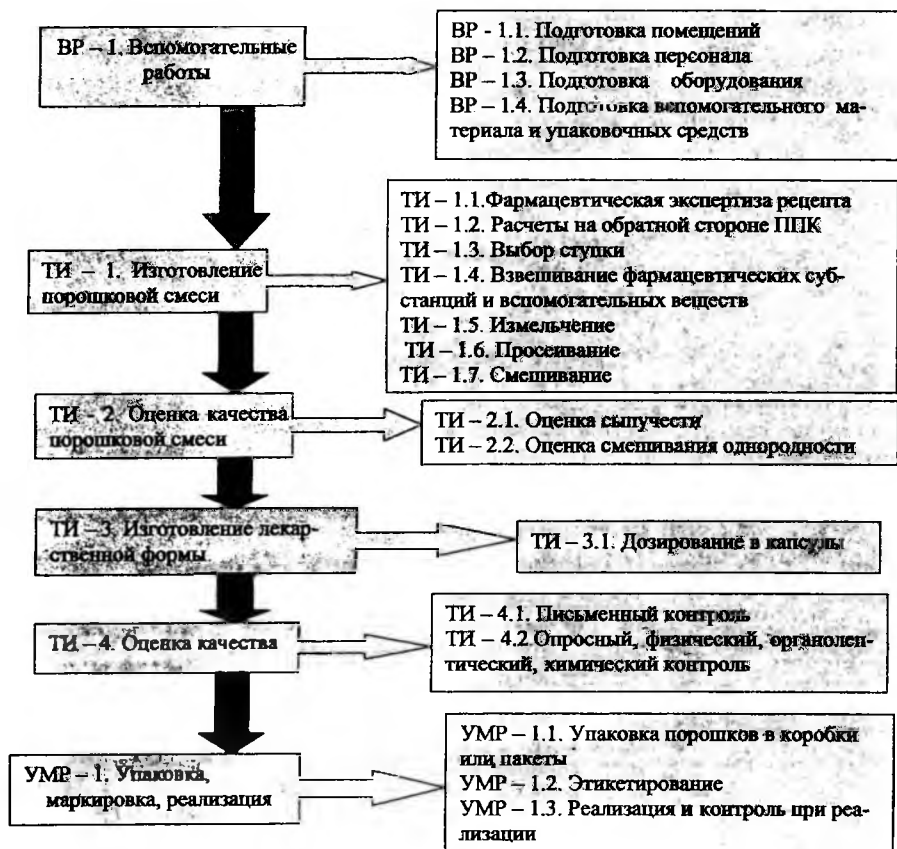


Рис. 4 - Технологическая схема изготовления порошков в аптеках.

ВР-1 предусматривают подготовку помещений, аппаратуры и оборудования, персонала и санитарно-гигиенической одежды, вспомогательных материалов и упаковочных средств.

ТИ-1 начинается с *фармацевтической экспертизы рецепта врача*, которая заключается в проверке правильности оформления рецепта в соответствии с *Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 и от 31 октября 2007 г. № 99»*, наличии всех необходимых печатей, штампов и подписей.

Проверка разовых и суточных доз лекарственных средств списков «А» и «Б» проводится для порошков перорального применения с учетом возраста пациента и назначения врача, а норм единовременной реализации наркотических средств, психотропных веществ - в соответствии с *Постановлением МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г.*

Проверка совместимости ингредиентов проводится с учетом физико-химических свойств фармацевтических субстанции и вспомогательных веществ и их количеств в соответствии с таблицами несовместимостей.

На обратной стороне паспорта письменного контроля производятся необходимые расчеты. Общая масса, развеска и количество указывается на лицевой стороне паспорта письменного контроля.

ТИ-2 предусматривает оценку сыпучести и однородности порошковой смеси.

На этапе ТИ-3 в аптеках изготовление порошков производят в ступках из фарфора, агата или латуни. Чаще всего в аптечной практике применяют фарфоровые ступки. Снаружи ступки покрыты глазурью, внутренняя рабочая поверхность ступок пористая и матовая. Фарфоровые ступки выпускают семи номеров. Характеристики ступок приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Параметры аптечных ступок.

№	Диаметр, мм.	Рабочая поверхность		Рабочий объем, см ³ .	Время измель- чения, с	Макси- мальная загрузка, г	Опти- мальная загрузка, г
		см ²	коэф.				
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Общая масса порошков должна быть близка к оптимальной и не превышать максимальную загрузку. Номер ступки находят по ее диаметру. Так, по прописи

Rp.: Atropini sulfatis 0,005

Sacchari 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses N 10

Signa. Внутреннее. По 1 порошку 3 раза в день.

0,05

2,0

m=2,0

p=0,2

общая порошковая масса 2,0 г. Для изготовления порошка в соответствии с таблицей 2 берут ступку № 2 и подбирают к ней пестик. Взвешивание рассчитанного количества ингредиентов производят на ручных весах ВР-1 и ВР-5. Субстанция, измельчаемая в ступке первой (сахар), терется в ее порах и порах пестика. Количество теряемой субстанции зависит от её структуры. Учитывая потери при затирании пор, в ступку первыми вносят:

✓ вспомогательное вещество или фармацевтическую субстанцию общего списка, а при их отсутствии - ту субстанцию, которая прописана в большем количестве по сравнению с другими ингредиентами; если в рецепте прописано две и более фармацевтические субстанции в равных количествах, поры ступки затирают субстанцией, имеющей наименьшие абсолютные потери в ступке № 1 (табл. 3);

Таблица 3 - Потери фармацевтических субстанций при растирании в ступке № 1.

Фармацевтическая субстанция	Потери, мг	Фармацевтическая субстанция	Потери, мг
Анальгин	22	Ксероформ	57
Анестезин	24	Левомидетин	29
Антипирин	10	Магния оксид	16
Барбамил	41	Магния сульфат	17
Барбитал	13	Ментол	17
Барбитал-натрий	12	Метилурацил	10
Бромизовал	19	Натриябензоат	20
Бромкамфора	15	Натрия гидрокарбонат	11
Висмута нитрат основной	42	Натрия салицилат	23
Гексаметиленetetрамин	26	Норсульфазол	22
Гексамидин	15	Папаверина гидрохлорид	10
Глина белая	14	Пентоксил	23
Глюкоза	7	Резорцин	27
Дибазол	18	Сахар	21
Железо восстановленное	11	Сера очищенная	24
Железалактат	24	Сальсолин	8
Калия бромид	15	Синтомицин	30
Калия йодид	21	Стрептоцид	23
Кальция глицерофосфат	25	Сульфадимезин	18
Кальция карбонат	14	Танин	11
Кальция лактат	12	Теобромин	18
Камфора	24	Темисал	37
Кислота аскорбиновая	12	Теофиллин	16
Кислота ацетилсалициловая	33	Терпингидрат	15
Кислота бензойная	34	Фенилсалицилат	24

Кислота никотиновая	15	Фенобарбитал	18
Кислота салициловая	55	Фталазол	19
Кодеин, кодеина фосфат	7	Хинидина сульфат	21
Кофеин	15	Цинка оксид	36
Кофеин-бензоат натрия	16	Этазол	18

✓ если ингредиенты в составе порошков прописаны в **разных количествах**, то смешивание начинают с субстанции, входящей в **больших количествах**, затем добавляя остальные компоненты по принципу *от меньшего к большему*;

✓ если субстанции в данном варианте отличаются по размеру кристаллов, измельчение начинают с крупнокристаллической субстанции;

✓ в остальных случаях учитывают относительную потерю фармацевтической субстанции.

Относительная потеря - это абсолютная потеря фармацевтической субстанции в рабочей ступке, выраженная в процентах. Она рассчитывается по формуле:

$$X = \frac{a \times K \times 100}{m},$$

где *a* - абсолютная потеря фармацевтической субстанции в ступке № 1, г; *K* - коэффициент рабочей поверхности ступки (показывает, во сколько раз рабочая поверхность данной ступки больше, чем ступки № 1), находится по таблице; *m* - масса фармацевтической субстанции по прописи, г.

Первыми после затирания пор в ступку помещаются **трудноизмельчаемые субстанции**: ментол, камфора, тимол и др. Их измельчают отдельно со вспомогательной жидкостью (спирт и эфир диэтиловый), количество которой берется в зависимости от формы кристаллов ингредиентов. Обычно на 1,0 камфоры, ментола, тимола добавляют 10 капель спирта этилового 96 % или 15 капель эфира диэтилового. Для измельчения 1,0 борной кислоты, натрия тетрабората добавляют 5 капель спирта этилового 96 % или 8 капель эфира диэтилового. С помощью этих жидкостей измельчают также йод, салициловую кислоту.

Для порошков, в состав которых входят **легковесные субстанции**, при выборе номера ступки масса легковесного компонента теоретически удваивается. Легковесными субстанциями являются лycopодий, магнезия карбонат, темисал, талк. Легковесные субстанции имеют высокую степень дисперсности и поэтому их можно добавлять к измельченной смеси кристаллических субстанций без дополнительного измельчения. Их вводят в порошковую смесь в последнюю очередь, чтобы избежать потерь при их распылении.

Остальные порошки в этом случае вводятся до испарения спирта этилового или эфира диэтилового, чтобы избежать укрупнения частиц. Ингредиенты полностью добавляются в ступку и смешиваются друг с другом, если их соотношение не превышает 1:5. Если же соотношение

большее, то из ступки необходимо отсыпать часть порошка, внести входящие ингредиенты, соблюдая правило «от меньшего количества к большему».

Согласно ГФ РБ, порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,160 мм, если нет других указаний в частных статьях.

Фармацевтические субстанции для присыпок растирают до размера частиц 0,10 мм. Для этого в аптеках можно использовать кофемолки, аппарат М.А. Исламгулова (рис.5).



Оценка качества готовой лекарственной формы (ТИ-4) включает качественный и количественный анализ лекарственной формы. При этом оценивается степень измельченности, допустимые нормы отклонений в общей массе, в массе отдельных доз и их количества, в массе входящих в пропись рецепта (требования) веществ, соответствие описанию (внешний вид, цвет, запах).

Рис. 5 - Мельница М.А. Исламгулова

На этапе УМР-1 для упаковки отдельных доз порошков используют бумажные капсулы. В зависимости от свойств входящих ингредиентов используют простые, парафинированные, пергаментные и желатиновые капсулы.

Разделение на дозы простых и сложных порошков производится по массе с помощью ручных аптечных весов и по объему с помощью дозаторов типа ТК-3 (рис. 6) или типа ДП-2 (рис. 7).

Реализуют порошки в контейнерах в виде коробок, пакетов или флаконов. Порошки оформляют в зависимости от назначения основными этикетками утвержденных образцов: «Порошки», «Наружное», «Внутреннее», а затем предупредительными этикетками с учетом свойств фармацевтических субстанций: «Хранить в защищенном от света месте».

Срок хранения порошков в аптеке 10 суток в соответствии с ГФ РБ.

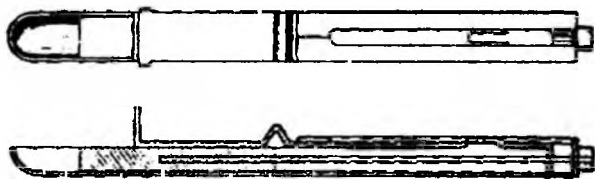


Рис. 6 - Прибор ТК-3 для фасовки порошков.

Лекарственные средства наркотические, психотропные и списка «А» применяются в дозах порядка тысячных и десятитысячных долей грамма, лекарственные средства списка «Б» - в сотых и десятых долях грамма.

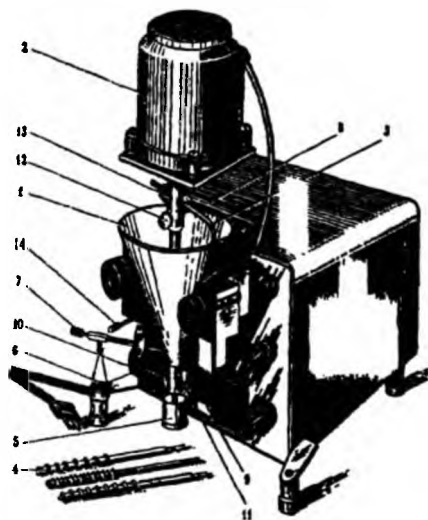


Рис. 7 - Дозатор ДП-2: 1 – вертикальный бункер; 2 – электромотор; 3 – мешалка; 4 – шнеки; 5 – дозировочная чашка; 6 – чашка для разновесов; 7 – регулировочный микровинт; 8 – бункер, электромотор и весы, смонтированные на шасси; 9 – фотодатчик; 10 – осветитель; 11 – флажок; 12 – винт; 13 – муфта; 14 – механический успокоитель.

Технология порошков с фармацевтическими субстанциями списков «А» и «Б». Тритурации.

При изготовлении порошков с субстанциями списков «А» и «Б», наркотическими средствами, психотропными веществами в количестве

меньше 0,05 г на всю массу порошка согласно требованиям нормативной документации применяют тритурации.

Тритурация - смесь наркотического средства, психотропного вещества, фармацевтических субстанций списков «А» или «Б» со вспомогательным наполнителем (чаще с молочным сахаром) в соотношении 1:10 или 1:100. Тритурация 1:10 содержит 1 часть наркотического, психотропного, веществ списков «А» или «Б» и 9 частей молочного сахара. Она используется, как правило, когда в рецепте общее количество наркотического, психотропного, веществ списков «А» или «Б» достигает сантиграммов. Тритурация 1:100 содержит 1 часть наркотического, психотропного, веществ списков «А» или «Б» и 99 частей молочного сахара и используется, как правило, тогда, когда общее количество наркотического, психотропного, веществ списков «А» или «Б» в рецепте не превышает тысячных долей грамма. Тритурации готовят в аптеке в количестве, достаточном для обеспечения примерно месячной потребности. Каждые 15 дней тритурации вновь перемешивают в отдельной ступке для уменьшения расслаивания.

Тритурации атропина сульфата 1:100 отвешивают 4,95 г молочного сахара, помещают в отдельную ступку, тщательно измельчают, отсыпают часть его на капсулу, оставив в ступке приблизительно 0,05 г. На специальных весах из шкафа «А» отвешивают 0,05 г атропина сульфата, помещают в ступку, тщательно растирают до получения однородной смеси, затем в 7-9 приемов при тщательном перемешивании добавляют остальное количество молочного сахара, тритурацию помещают в небольшой штанглас с этикеткой:

*Trituratio Atropini sulfatis 1 : 100 cum Saccharo lactis
(0,001 Atropini sulfatis = 0, 1 triturationis)*

Дата Подпись лица, изготовившего тритурацию.

Ценность молочного сахара как разбавителя заключается в том, что он не гигроскопичен и имеет плотность (1,52 г), близкую к плотности солей алкалоидов и других субстанций списков «А» или «Б». Если в состав рецепта, кроме субстанций списков «А» или «Б», выписанных в дозе меньше 0,05 г (то есть в случае использования тритурации) входит сахар, то, чтобы не увеличивать массу одного порошка, рекомендуется уменьшить количество сахара на массу тритурации. Если в рецепте отсутствует сахар, то развеска порошка увеличится за счет тритурации.

Хранение, учет и реализация наркотических, психотропных, списков «А» или «Б» лекарственных средств в аптеках регламентируется *Постановлением № 181 от 31.10.2008 г., Постановлением МЗ РБ № 26 от 28.05.2003 г, Постановлением МЗ РБ № 51 от 28.12.2004 г, Постановлением МЗ РБ № 16 от 24.06.2005 г.*

Технология порошков с пахучими, красящими фармацевтическими субстанциями и экстрактами.

Экстракты - концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья. По консистенции различают густые, жидкие и сухие экстракты. В технологии порошков в основном используют экстракт два экстракта красавки: густой, содержащий 1,4-1,6 % алкалоидов в пересчете на гиасциамин, и сухой, содержащий 0,7-0,8 % алкалоидов в пересчете на гиасциамин.

Для удобства работы в аптеках из экстракта густого готовят его раствор 1:2 в соответствии с фармакопейной статьей. Для этого 100 частей экстракта густого растворяют в смеси из 60 частей воды, 10 частей спирта этилового и 30 частей глицерина. Такие растворы густых экстрактов хранят не больше 16 дней. На этикетках штангласов, где они хранятся, обозначают название раствора и число капель, которое соответствует 0,1 г исходного густого экстракта.

Если в рецепте нет точного указания о форме экстракта, то используют экстракт густой. Сухой экстракт красавки и раствор густого экстракта применяются в двойном количестве. Способ изготовления с экстрактами зависит от консистентных свойств экстракта, входящего в их состав. Если в состав сложных порошков входит сухой экстракт 1:2, то его готовят по общим правилам изготовления сложных порошков. Перед началом работы следует проверить разовую и суточную дозы экстракта красавки, как лекарственного средства списка «Б».

Густые экстракты, обладая вязкой консистенцией, плохо распределяются в общей массе порошка и требуют специальных приемов при взвешивании. Вырезают из фильтровальной бумаги два одинаковых кружка диаметром около 2 см, которые кладут на чашки однограммовых ручных весов и уравнивают. Навеску помещают на середину кружка фильтровальной бумаги и прибавляют или удаляют экстракт только после снятия кружка с чашки весов. Для отделения бумаги наружную поверхность ее смачивают несколькими каплями растворителя спирта этилового 20 %.

Готовят порошковую смесь по правилам сложных порошков: в ступке оставляют небольшое количество смеси или двойное по отношению навески густого экстракта и густой экстракт красавки с головки пестика переносят на часть порошка, находящегося в ступке путем осторожного, без сильного надавливания на пестик, вращения и растирания. Порошковую массу растирают до равномерного окрашивания, а затем смешивают с остальной массой порошка.

Раствор густого экстракта 1:2 отмеривают каплями равномерно в порошковую смесь в соответствии с указаниями на этикетке флакона-капельницы.

При использовании сухого или раствора густого экстракта белладонны масса одного порошка всегда будет больше, чем при использова-

нии густого экстракта. Порошки с экстрактами реализуют в парафинированной или вощеной бумаге.

К красящим субстанциям относятся акрихин, бриллиантовый зеленый, калия перманганат, метиленовый синий, рибофлавин, фурацилин, этакридина лактат и др. (*Приказ МЗ РБ № 149 от 19.05.1998 г «Об утверждении Инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения»*).

Изготовление порошков с красящими субстанциями должно производиться на специально отведенном столе, с использованием отдельных ступки и весов. Во избежание втирания красящих субстанций в поры ступки и пестика, необходимо вначале растереть в ступке другие, неокрашенные ингредиенты. В неокрашенных субстанциях в ступке делают лунку, помещают в них красящую субстанцию, присыпают сверху слоем неокрашенных и аккуратно перемешивают. Возможно помещение красящей субстанции между двумя слоями неокрашенной, что позволяет уменьшить ее потери. Например, по рецепту

<i>Rp.: Riboflavini 0,001</i>	<i>0,06</i>
<i>Sacchari 0,2</i>	<i>12,0</i>
<i>Misce, fiat pulvis.</i>	
<i>Da tales doses N 60</i>	<i>m = 12,06</i>
<i>Signa. Внутреннее. По 1 порошку</i>	<i>p = 0,2</i>
<i>2 раза в день.</i>	

в ступку вносят 1,2 г сахара, растирают и высыпают на бумагу, оставив небольшую часть, приблизительно 0,1 г. На специальных весах взвешивают 0,06 г рибофлавина, добавляют к оставшемуся в ступке порошку, сверху насыпают слой растертого сахара, смешивают и в несколько приемов при перемешивании добавляют оставшееся количество сахара. Полученный однородный порошок развешивают на 6 пергаментных капсул по 0,2 г.

Аналогично готовят порошки, в состав которых входят субстанции с резким стойким запахом (тимол, камфора, ментол, ксероформ и др.).

Некоторые пахучие и летучие лекарственные средства являются трудно измельчаемыми ингредиента, поэтому их целесообразно измельчать в присутствии вспомогательных жидкостей.

Хранение красящих и пахучих веществ регламентируется *Приказом МЗ РБ № 149 от 19.05.1998 г «Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения»* и *Приказом МЗ РБ № 226 от 16.06.1999 г «О внесении дополнений и изменений в приказ Минздрава Республики Беларусь № 149 от 19 мая 1998 г «Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения»*.

Порошки с красящими, сильно пахучими или с субстанциями, обладающими неприятным вкусом или раздражающими свойствами, назначают в желатиновых капсулах, что дает возможность маскировать неприятный вкус или запах, предохранить слизистые оболочки от раздражения или окрашивания. Порошки с красящими субстанциями реализуют в капсулах из пергаментной бумаги или в желатиновых капсулах.

Реализуют порошки в коробках, пакетах или стеклянных контейнерах. Порошки оформляют в зависимости от назначения основными этикетками утвержденных образцов: «Порошки», «Наружное», «Внутреннее», а затем предупредительными этикетками с учетом свойств фармацевтических субстанций: «Хранить в защищенном от света месте». Срок хранения порошков в аптеке 10 суток.

На сегодняшний день совершенствование технологии порошков осуществляется по следующим направлениям:

- расширение номенклатуры внедряемых в аптечную практику средств малой механизации;
- применение современного упаковочного материала, позволяющего повысить сроки хранения порошков и локализовать их действие;
- введение в состав порошков вспомогательных веществ, препятствующих отсыреванию и образованию эвтектических смесей.

Важным направлением совершенствования технологии порошков является использование полуфабрикатов порошков. *Полуфабрикаты* - это внутриаптечные заготовки, представляющие собой смесь фармацевтических субстанций в тех же соотношениях, в которых они наиболее часто встречаются в аптеке. При изготовлении полуфабрикатов учитывают совместимость компонентов прописи, устанавливают условия и срок хранения.

При изготовлении сложных порошков в аптеках часто применяют следующие полуфабрикаты:

- кислота аскорбиновая 0,1, сахар 0,25;
- цинка оксид, крахмал поровну;
- цинка оксид, тальк, белая глина поровну;
- димедрол 0,03, сахар 0,25;
- папаверина гидрохлорид, дибазол поровну.

Изготовление полуфабрикатов осуществляют по правилам изготовления сложных порошков. Применение полуфабрикатов значительно повышает производительность труда и ускоряет реализацию лекарственных форм из аптек. Так, по рецепту

<i>Rp.: Papaverini hydrochloridi</i>	0,06
<i>Dibazoli ana 0,002</i>	0,06
<i>Sacchari 0,2</i>	6,0
<i>Misce, fiat pulvis.</i>	
<i>Da tales doses N 30</i>	
<i>Signa. Внутреннее. По 1 порошку 3 раза в день.</i>	

вначале проверяют дозы в соответствии с возрастом пациента. В ступке № 5 растирают 6,0 сахара, часть отсыпают на капсулу, оставив приблизительно 0,12 г. Добавляют 0,12 г полуфабриката папаверина гидротиофида и дибазола, перемешивают, добавляют по частям оставшийся сахар, после каждой порции перемешивая массу.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ



1. Порошки как лекарственная форма и дисперсная система, достоинства и недостатки порошков. Требования, предъявляемые к порошкам. Классификация порошков.
2. Технология изготовления простых и сложных порошков.
3. Технология сложных порошков из ингредиентов, прописанных в равных и резко отличающихся количествах, с сухими и густыми экстрактами, с использованием растворов-экстрактов.
4. Технология сложных порошков с трудно измельчаемыми и легковесными фармацевтическими субстанциями, с красящими и пахучими фармацевтическими субстанциями, с фармацевтическими субстанциями списков «А» и «Б». Тритuration.
5. Оформление порошков к реализации. Оценка качества порошков. Хранение порошков в аптеках.
6. Совершенствование технологии порошков.

РАЗДЕЛ 5. ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.



В старину широкое распространение получили различные жидкие лекарственные формы. Врачи и фармацевты обосновывали применение растворов фармацевтических субстанций следующим тезисом: «*Contra non agunt nisi fluida*» («Тела не действуют друг на друга, если они не в жидком виде»). В фармацевтической практике наиболее часто применялись водные растворы фармацевтических субстанций, затем спиртовые и масляные. С именем Леонардо Фиоравенти связан бальзам, применявшийся им против всех болезней (1571), раствор ацетата аммония автором которого был Р. Миндерер (1570-1621), широко использовали в медицине под названием *Spiritus Mindereri*; известен был также фаулеров раствор (*Liquor Kalii arsenicosi*) и др. К старинным жидким лекарственным формам относятся юлепы, уксусомеды, соки, рообы, ароматные воды, эмульсии и др.

Растворы лекарственных веществ готовились на простой воде, затем ее стали кипятить и отстаивать, а в X в. арабами уже использовалась перегнанная дистиллированная вода (Абу Мансур Миваффах, 975).

В настоящее время группа растворов является наиболее распространенной, и для их приготовления применяется очищенная вода (*aqua purificata*).

Жидкие лекарственные формы характеризуются следующими *преимуществами*:

- ✓ высокая биологическая доступность;
- ✓ фармацевтические субстанции в жидких лекарственных формах могут быть в трех агрегатных состояниях: твердом, жидком, газообразном;
- ✓ разнообразие способов назначения;
- ✓ простота и удобство применения;
- ✓ снижение раздражающего действия ряда субстанций (бромиды, иодиды);
- ✓ возможность маскировки неприятного вкуса.

Недостатки жидких лекарственных форм:

- ✓ невысокая стабильность;
- ✓ ограниченные сроки годности (настои и отвары хранят в аптеке 2 суток, эмульсии, суспензии - 3);
- ✓ многие субстанции в растворах подвергаются гидролизу, окисляются;
- ✓ часто являются благоприятной средой для размножения микроорганизмов;
- ✓ так как используется большое количество контейнеров из стекла создаются трудности при транспортировке.

Классификация жидких лекарственных форм проводится по степени измельчения фармацевтических субстанций, составу, природе дисперсионной среды, способам назначения.

По степени измельчения фармацевтических субстанций жидкие лекарственные формы могут представлять собой:

- ✓ истинные растворы низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений (ВМС - вещества с молекулярной массой от нескольких тысяч до миллиона и более, молекулы ВМС обычно имеют линейное, нитевидное строение, при соприкосновении с растворителем образуют истинные растворы);
- ✓ коллоидные растворы;
- ✓ суспензии;
- ✓ эмульсии;
- ✓ комбинированные системы (табл. 4).

Истинные растворы представляют собой жидкие лекарственные формы с ионной или молекулярной степенью дисперсности. Они однородные, их компоненты невозможно отделить друг от друга. Истинные растворы обратимы, они легко диффундируют.

Истинные растворы ВМС - это молекулярно-дисперсные системы. Как и истинные растворы низкомолекулярных веществ, растворы ВМС - однородные системы. Им свойственна обратимость.

Таблица 4 - Классификация и характеристика жидких лекарственных форм.

№ п/п	Характеристика системы	Дисперсная фаза	Размеры частиц дисперсной фазы	Примеры лекарственных форм
1	Истинные растворы низкомолекулярных соединений	Ионы, молекулы	1 нм	Растворы глюкозы, натрия хлорида, магния сульфата
2	Истинные растворы ВМС	Макромолекулы, макроионы	1 – 100 нм	Растворы пепсина, желатина, Na КМЦ
3	Коллоидные растворы	Мицеллы	1 – 100 нм	Растворы колларгола, протаргола
4	Суспензии	Твердые частицы	0,1 – 150 мкм	Суспензии серы, оксида магния, оксида цинка
5	Эмульсии	Частицы жидкости, несмешивающейся с дисперсионной средой	1 – 50 мкм	Эмульсии касторового, персикового масел
6	Комбинированные	Любые сочетания из вышеназванных	1 нм – 150 мкм	Настои, отвары, микстура с настойками, экстрактами

Однако из-за больших размеров молекул ВМС их растворы отличаются рядом особенностей, которые сближают их с золями:

- ✓ малая скорость диффузии, неспособность к диализу;
- ✓ высокая вязкость;
- ✓ способность светорассеяния (являются опалесцирующими или мутными);
- ✓ не подчиняются закону Вант-Гоффа, характеризуются небольшим по абсолютной величине, но аномально высоким осмотическим давлением.

Коллоидные растворы (золи) - это дисперсные системы, в которых каждая коллоидная частица представляет собой агрегат атомов и молекул, отделенных от жидкости физической поверхностью раздела. Их характеризует:

- ✓ ультрамикрорегетерогенность (коллоидные частицы обнаруживаются в электронном микроскопе);
- ✓ агрегативная и термодинамическая неустойчивость (устойчивы только в присутствии стабилизатора, который адсорбируется на поверхности раздела «частица-среда», образует сольватный слой и предотвращает коагуляцию частиц);
- ✓ не обладают свойством обратимости (в отличие от истинных растворов, в процессе хранения «стареют»);
- ✓ коллоидные частицы имеют большие размеры, медленно диффундируют и не проходят через полупроницаемые мембраны;

- ✓ способны к светорассеянию, являются опалесцирующими или мутными в отраженном свете;
- ✓ обладают очень низким осмотическим давлением.

Поперечник коллоидных частиц значительно меньше пор обычных фильтров (4-120 мкм), поэтому данные растворы можно фильтровать (при условии, что коллоидные частицы не адсорбируются материалом фильтра).

Суспензии - системы, состоящие из твердой дисперсной фазы, взвешенной в жидкой дисперсионной среде. Это грубодисперсные системы, мутные жидкости, их частицы видны под микроскопом. Они не проходят через полупроницаемую мембрану и через поры бумажного фильтра, не диализируют.

Эмульсии - дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда представлены жидкостями, не смешивающимися друг с другом. Это грубодисперсные системы.

Комбинированные системы состоят из различных сочетаний веществ, по-разному распределяющихся в жидкой среде. Это водные вытяжки из лекарственного растительного сырья, в которых вещества могут находиться в виде раствора (истинного или ВМС), тонкой суспензии или эмульсии.

По составу жидкие лекарственные формы бывают:

- ✓ простые (содержат одно лекарственное средство),
- ✓ сложные (содержат два и более лекарственных средств).

По природе дисперсионной среды жидкие лекарственные формы бывают *водные* и *неводные*.

По способам назначения Государственная фармакопея Республики Беларусь выделяет средства для орального применения, наружного применения, вагинального применения, ингаляции, орошения, парентерального применения, слизистой оболочки полости рта, глаз, носа, уха, прямой кишки, а также на основе растительного лекарственного сырья.

К *средствам для орального применения*, или **микстурам** (mixture - смешивать), относят оральные растворы, эмульсии, суспензии и капли. В качестве дисперсионной среды в них применяют воду очищенную. Дозируют ложками: столовая - 15 мл, десертная - 10 мл, чайная - 5 мл. Они содержат одно или более действующих веществ в соответствующем носителе; могут также состоять только из жидких ингредиентов (оральные жидкости). Некоторые изготавливаются разведением жидких концентратов, порошков или гранул для изготовления оральных растворов, суспензий, оральных капель, сиропов, используя соответствующий растворитель (выбирают исходя из природы действующего вещества или веществ: он должен обеспечивать органолептические свойства лекарственному средству в зависимости от его предназначения), могут содержать подходящие antimicrobные консерванты, антиоксиданты и другие вспомогательные вещества, которые обеспечивают диспергирование, суспендирование, а также загустители, эмульгаторы, вещества,

предназначенные для создания или стабилизации pH, для обеспечения смачивания и растворимости, стабилизаторы, ароматизаторы, вкусовые добавки и красители, разрешенные к медицинскому применению.

Средства для наружного применения включают различные по вязкости, предназначенные для местного или трансдермального высвобождения действующих веществ (растворы, эмульсии или суспензии, которые содержат одно или более действующих веществ в соответствующем носителе). Они могут содержать вспомогательные вещества - антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы и загустители.

Используют в качестве примочек, компрессов, полосканий, промываний, смазываний, обтираний, капель для носа.

Средства для вагинального применения (вагинальные растворы, эмульсии и суспензии) предназначены для применения во влагалище с целью обеспечения местного действия, содержат одно или более действующих веществ в соответствующей основе.

Средства для ингаляции (растворы, дисперсии или твердые лекарственные средства), в которые обычно добавляют горячую воду и образующийся пар вдыхают.

К *глазным средствам* относят глазные капли, глазные примочки.

Средства для слизистой оболочки полости рта (растворы для полоскания горла или полоскания полости рта, растворы для десен, эмульсии и суспензии для слизистой оболочки полости рта, капли) предназначены для введения в полость рта и/или горла для получения местного или системного эффекта. Многие лекарственные средства для слизистой оболочки полости рта имеют вероятность проглатывания и абсорбции желудочно-кишечным трактом некоторого количества действующего вещества или веществ. Эти лекарственные средства могут содержать различные вспомогательные вещества - антимикробные консерванты, диспергирующие, суспендирующие, загустители, эмульгаторы, буферы, смачивающие агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы, ароматизаторы и подсластители.

Средства для ректального применения (ректальные растворы, суспензии и эмульсии) применяют для введения в прямую кишку с целью получения системного или местного эффекта, могут быть использованы для диагностического эффекта.

Лекарственные средства на основе растительного лекарственного сырья - это настои, отвары и чай.

Назальные лекарственные средства (назальные капли и назальные промывки) предназначены для введения в носовую полость с целью получения системного или местного действия, содержат одно или более действующих веществ, не должны оказывать раздражающего и другого неблагоприятного воздействия на слизистую носа. Водные назальные лекарственные средства обычно изотоничны и могут содержать вспомогательные вещества для обеспечения вязкости, создания или стабилиза-

ции pH, повышения растворимости действующего вещества, обеспечения стабильности лекарственного средства.

Ушные лекарственные средства (ушные капли и ушные промывки) используют для закапывания, распыления или для промывания уха. Они обычно содержат одну или более фармацевтических субстанций в подходящем растворителе, могут содержать вспомогательные вещества для обеспечения необходимого осмотического давления, вязкости, создания или стабилизации значения pH, увеличения растворимости действующих веществ антимикробных средств. Вспомогательные вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства, не должны оказывать токсического или нежелательного местного раздражающего действия. Лекарственные средства для парентерального применения, орошения, глазные лекарственные средства должны быть стерильны.

При изготовлении жидких лекарственных форм используют различные дисперсионные среды, в том числе растворители - индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные вещества. В качестве дисперсионной среды используют различные растворители - вода очищенная, ароматные воды, спирт этиловый, глицерин, жирные масла и другие.

К растворителям предъявляют следующие требования:

- ✓ высокая растворяющая способность;
- ✓ химическая и фармакологическая неактивность, биологическая безвредность;
- ✓ отсутствие неприятного запаха и вкуса;
- ✓ микробиологическая чистота;
- ✓ доступность и экономичность.

Наиболее широко при изготовлении жидких лекарственных форм применяют воду очищенную и воду для инъекций. Если в рецепте не указан растворитель, используют воду очищенную.

Вода очищенная (Aqua purificata) - вода для изготовления лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апирогенными, если нет других указаний и разрешения компетентного уполномоченного органа. Качество воды очищенной определяется фармацевтической статьей (ФС) Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Aqua purificata».

Применяется вода очищенная для изготовления не инъекционных лекарственных средств. Для изготовления стерильных не инъекционных лекарственных средств, изготавливаемых в асептических условиях, воду необходимо стерилизовать. Воду очищенную производят из воды питьевой воды различными методами:

- ✓ дистилляции;
- ✓ ионным обменом;
- ✓ обратным осмосом;
- ✓ комбинацией этих методов.

Качество воды очищенной зависит от исходного состава питьевой воды, особенностей аппаратов для ее получения, условий сбора и хранения воды.

Качество исходной питьевой воды регламентировано СанПиН 10-124 РБ 99 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества». Питьевая вода должна быть безопасна в эпидемиологическом и радиационном отношении, безвредна по химическому составу, должна иметь благоприятные органолептические свойства.

В случае несоответствия показателей воды гигиеническим нормативам проводят мероприятия, направленные на улучшение ее качества. Перед получением воды очищенной может возникнуть необходимость проведения *водоподготовки*, что предполагает её освобождение от:

- ✓ взвешенных частиц;
- ✓ коллоидных частиц;
- ✓ растворенных органических веществ;
- ✓ растворенных неорганических солей (ионов);
- ✓ растворенных газов;
- ✓ микроорганизмов;
- ✓ пирогенных веществ.

Для улучшения качества воды применяют *очистку, обеззараживание и специальные методы обработки*. Очистка направлена на осветление и обесцвечивание воды, обеззараживание - на уничтожение микроорганизмов. Специальные методы обработки воды приводят к улучшению ее отдельных свойств.

Очистка воды осуществляется *механическим, физическим и химическим методами*. Механическая очистка проводится путем отстаивания, физическая – фильтрования, химическая - коагуляции. Отстаивание на водопроводных станциях осуществляется в специальных отстойниках горизонтального или вертикального типа в течение 2-8 ч.

Фильтрация приводит к освобождению воды от взвешенных частиц. Для ее осуществления используют медленные и быстрые фильтры, кварцево-антрацитовые фильтры, состоящие из специального мелкопористого материала.

Коагуляция заключается в добавлении к воде коагулянта, в качестве которого чаще используют сульфат алюминия, хлорид железа (III), сульфат железа (II). В процессе коагуляции образуются гидроксиды, которые адсорбируют загрязнители и быстро выпадают в осадок в виде хлопьев, тем самым освобождая воду от взвешенных частиц, не удаляющихся отстаиванием и фильтрацией. Для облегчения и ускорения коагуляции применяют флокулянты (полиакриламид, кремниевая кислота).

Обеззараживание воды проводится химическими, или реагентными, методами и физическими, или безреагентными, методами. Осно-

вой химических методов является добавление к воде различных химических веществ, вызывающих гибель микроорганизмов. Для обеззараживания воды применяют хлор и его соединения, озон, йод, перманганат калия, серебро.

Одним из самых надежных и испытанных методов является хлорирование при помощи газообразного хлора, хлорной извести, гипохлоритов натрия и кальция, оксидом хлора. Различают хлорирование нормальными дозами, двойное хлорирование, хлорирование с преаммонизацией, перехлорирование.

Безреагентные методы, в отличие от химических, не оказывают влияния на состав и свойства воды, не ухудшают ее органолептических свойств, обладают более широким бактерицидным действием. К ним относятся кипячение, ультрафиолетовое облучение, использование импульсного электрического разряда, ультразвука, ионизирующего излучения.

Обеззараживание индивидуальных запасов воды осуществляется с помощью пантоцидных, персульфатных, бисульфатпантоцидных таблеток, перекисных соединений в сочетании с солями серебра и меди, йодорганических соединений.

Специальные методы обработки воды включают дезодорацию, дегазацию, умягчение, фторирование, обесфторивание, обезжелезивание, дезактивацию. *Дезодорация* приводит к удалению посторонних запахов и привкусов. Она осуществляется с помощью озонирования, углевания, хлорирования, аэрации, обработкой перманганатом калия, водорода пероксидом. *Дегазация* направлена на удаление вредных газов и проводится путем аэрации воды. *Умягчение* воды подразумевает удаление катионов кальция и магния и проводится ионообменным и термическим способами. *Опреснение или обессоливание* осуществляется дистилляцией, вымораживанием и электрохимическим способом.

Важное значение придается *обезжелезиванию* воды, которое проводится путем аэрации с последующим отстаиванием, коагулированием, известкованием, катионированием, фильтрацией. В биогеохимических провинциях с повышенным содержанием фтора в воде прибегают к *обесфториванию*. Освобождение воды от избыточного фтора осуществляется чаще всего путем осаждения.

Вода с повышенным содержанием радиоактивных веществ подвергается *дезактивации*, то есть удалению радиоактивных веществ отстаиванием, коагулированием, химическими способами.

Вода водопроводная, прошедшая соответствующую водоподготовку, все же содержит достаточное количество солей, которые при дистилляции могут оседать на стенках испарителя и электронагревательных элементах, в результате чего значительно снижается производительность аквадистиллятора и быстрее выходят из строя электронагревательные элементы.

Стадия предварительной очистки питьевой воды предупреждает образование накипи и продлевает срок эксплуатации аквадистилляторов, а освобождение воды от веществ коллоидного характера сводит к минимуму закупорку пор обратноосмотических мембран.

Для предварительной очистки воды в настоящее время применяют также электромагнитную обработку. Под воздействием магнитного поля изменяется характер кристаллизации солей. Вместо плотных осадков на стенках образуются рыхлые; такие же взвеси образуются и в толще воды (шлам). Недостаток такого способа водоподготовки - необходимо ежедневно освобождать аппарат от шлама.

В качестве растворителя в жидких лекарственных формах могут использоваться *ароматные воды* - средства, содержащие в водном или водно-спиртовом растворе эфирные масла. Изготовление ароматных вод с эфирным маслом было известно еще в Древнем Египте, однако особую популярность они получили в эпоху арабской фармации, причем арабам, а позднее европейским алхимикам удавалось некоторые эфирные масла отделять от воды. На Руси в XVII в. перегонкой с водой душистых растений занимались в поварнях, на аптекарских огородах и в аптеках. Ароматные воды являлись официальными лекарственными средствами многих фармакопей, диспенсаториев и мануалов. В Российской фармакопее 1798 г. описано 16 ароматных вод, а в издании 1866 г. - 36 наименований. Постепенно номенклатура их уменьшалась.

Сегодня используют в аптечной практике укропная и мятная ароматные воды. Изготовление ароматных вод проводится в асептических условиях. Для изготовления мятной воды берут 0,05 г масла мятного, а для укропной - 0,44 г масла фенхелевого и энергично смешивают с 1 л воды очищенной стерильной до растворения в течение 1 мин.

Сроки хранения воды укропной - 3 суток, воды мятной в виде флажки (200 мл) - 30 суток, а в виде полуфабриката по 500 мл и 1000 мл - 15 суток. Ароматные воды дозируют по объему.

Условия получения, сбора и хранения воды очищенной.

Для технологического процесса аптечного изготовления лекарственных форм необходимо большое количество воды очищенной и воды для инъекций. Получение и хранение воды очищенной и воды для инъекций в аптеке производится в соответствии с постановлением № 154 от 01.10.2012 г. «Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» в дистилляционной комнате в асептических условиях на аквадистилляторе. Работает в ди-

стиляционной специально подготовленный персонал, назначенный на получение воды приказом заведующего аптеки.

В аптеках строго регламентированы:

- ✓ требования к помещению, в котором получают воду;
- ✓ подготовка аппаратов и правил их эксплуатации;
- ✓ условия сбора, хранения воды очищенной и для инъекций;
- ✓ способы подачи воды на рабочее место фармацевтического работника;
- ✓ правила эксплуатации, мойки и дезинфекции трубопроводов из различных материалов, способы обработки стеклянных трубок и сосудов;
- ✓ условия и сроки хранения;
- ✓ нормы микробиологической чистоты нестерильной воды;
- ✓ контроль качества воды очищенной и для инъекций.

Вода очищенная и вода для инъекций собирается в специальные сборники или в стерильные стеклянные баллоны. Сборники и баллоны изготавливаются из материалов, устойчивых к моющим и дезинфицирующим средствам, и не влияют на качество воды. Они плотно закрываются стерильными пробками или крышками для защиты воды от попадания механических и микробных загрязнителей и устанавливаются на поддоны или в баллоноопрокидыватели. Сборники и баллоны для воды нужно хранить в отдельном помещении, а при его отсутствии - в плотно закрываемом шкафчике, изготовленном из легко поддающихся мойке и дезинфекции материалов.

Вода очищенная и вода для инъекций на рабочие места подается через трубопроводы, причем подача воды регулируется таким образом, чтобы воздух не попадал в трубопровод и не образовывал воздушные пробки. После окончания работы вода из трубопровода полностью сливается. Воду можно также подавать на рабочие места в баллонах или сборниках.

Мытье и дезинфекция трубопроводов производится перед сборкой и регулярно в процессе эксплуатации 1 раз в 14 дней. В обязательном порядке обработка трубопроводов осуществляется при неудовлетворительных результатах бактериологических исследований. Для обеззараживания стеклянных и металлических трубопроводов через них пропускается острый пар от автоклава в течение 0,5 ч. Трубопроводы из полимерных материалов и стекла стерилизуют 6 % раствором водорода пероксида в течение 6 ч с последующим промыванием водой очищенной.

Вода для инъекций используется свежеперегнанной, хранится в асептических условиях при температуре 5-20°C, годна к употреблению не более 24 ч. Воду очищенную можно хранить не более 3 суток.

В воде очищенной, используемой для изготовления стерильных растворов сразу же после получения, или используемой после стерилизации для изготовления глазных капель и концентрированных растворов

асептическим способом, допускается 10-15 непатогенных микроорганизмов. Содержание кишечной палочки и протей в воде очищенной и других лекарственных формах не допускается.

Технологии получения воды очищенной в аптеках.

Получение воды очищенной методом дистилляции производят в специальных аппаратах - аквадистилляторах. Аквадистилляторы отличаются друг от друга некоторыми особенностями конструкции, производительностью и способом нагрева.

Все дистилляторы имеют основные узлы: камеру испарения с нагревательным устройством, конденсатор и сборник. Воду в камере нагревают до кипения, в виде пара она поступает в конденсатор, где опять превращается в жидкость и оттуда стекает в сборник. Все нелетучие примеси воды остаются в испарителе.

В зависимости от способа нагрева аквадистилляторы подразделяют на: ДО - огневой; ДЭВ - электрический с водоподогревом; ДЭВС - электрический с водоподготовителем и сборником.

По конструкции аквадистилляторы бывают периодического и непрерывного действия (циркуляционные). В дистилляторах периодического действия воду очищенную получают отдельными порциями. В циркуляционных дистилляторах вода в камеру испарения поступает непрерывно из водопровода.

Чаще всего в аптеках используют аквадистилляторы непрерывного действия типа ДЭ: ДЭ-1, ДЭ-25.

Дистиллятор ДЭ-1 имеет производительность 4-5 л/ч. Дистиллятор состоит из испарителя с трубчатыми электронагревательными элементами, конденсатора и уравнивателя для автоматического наполнения камеры водой. Излишек воды выводится из аппарата по внутренней трубке уравнивателя. В корпусе конденсатора предусмотрено отверстие для выхода излишка пара. Это предотвращает повышение давления в аппарате.

При работе с аквадистиллятором требуется соблюдать осторожность. Необходимо, чтобы слив воды из аппарата во время его работы осуществлялся непрерывно. По окончании работы вначале отключают электронагрев, затем прекращают подачу воды в аппарат.

Аквадистиллятор ДЭ-25 имеет производительность 25 л/ч. Аппарат снабжен отражательными экранами для сепарации пара. Сепараторы предотвращают попадание в дистиллят веществ, которые содержатся в исходной воде.

Для изготовления малых объемов воды очищенной рекомендуется использование настольных дистилляторов, например MELAdest®65

фирмы MELAG, позволяющий получать воду очищенную, соответствующую требованиям фармакопей.

Производительность аппарата 0,7 л/ч; размеры - 23×38 см; мощность – 500 Вт. Основным преимуществом прибора является его малая энергоемкость и производительность, что позволяет использовать дистиллятор для изготовления только нескольких рецептов.

Воду очищенную собирают в сборники:

- ✓ типа С из нержавеющей стали вместимостью 6, 16, 40, 100 и 200 л. Сборники имеют водомерное стекло и сливной кран;

- ✓ стеклянные баллоны. Их плотно закрывают крышками с двумя отверстиями: одно для сливной трубки, другое - для хлоркальциевой трубки, в которую помещают кусочек стерильной ваты. Если сборников несколько, их нумеруют.

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 154 от 01.10.2012 г, воду очищенную получают в асептических условиях в специальных помещениях. Производить в них другие виды работ, не связанных с получением воды, категорически запрещается.

Полученную воду очищенную хранят в асептических условиях не более 3 суток. Ежедневно из каждого баллона воду очищенную подвергают анализу на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Один раз в квартал воду направляют в контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа; два раза в квартал - в Центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья для бактериологического анализа.

Если в аптеке используется большое количество воды очищенной для изготовления лекарственных форм, ее подают на рабочее место фармацевта по трубопроводу.

Для *обессоливания (деминерализации) воды* применяют ионный обмен, обратный осмос и электродиализ.

Ионный обмен проводят в ионообменных установках, состоящих из колонок, заполненных смолами (полимерами). Принцип данного способа состоит в том, что подвижные ионы H^+ и OH^- полимера обмениваются на катионы и анионы солей.

Промышленностью выпускаются следующие ионообменные смолы:

- ✓ ионообменные катиониты (КУ-2, КУ-2-8 ч, СК-3), которые способны обменивать свой H^+ на катионы Ca^{2+} , Mg^{2+} и др.;

- ✓ ионообменные анионы (АВ-17-8 ч, АВ-17-10п), обменивающие свой OH^- на анионы SO_4^{2-} , Cl^- и др.

Контроль качества обессоленной воды проводят по ее электропроводности (чем ниже электропроводность, тем выше качество воды). Сверхчистая вода имеет удельную электропроводность (или удельную электрическую проводимость) менее $0,5 \text{ мк} \times \text{См/см}^2$.

Катиониты – смолы с кислой группой (карбоксильной или сульфоновой). Для их регенерации применяют 5 % раствор кислоты хлористоводородной.

Аниониты – чаще всего продукты полимеризации аминов с формальдегидом. Для регенерации используют 5 % раствор натрия гидрокарбоната или натрия гидроксида.

Существует два типа колоночных ионообменных аппаратов: с раздельными и со смешанными слоями ионитов. Аппараты 1-го типа состоят из двух последовательно расположенных колонок, первая заполняется катионитами, а вторая - анионитами. Аппараты 2-го типа состоят из одной колонки, заполненной смесью ионообменных смол. Питьевую воду подают в колонки снизу вверх, через слой катионита, затем на слой анионитов, фильтруют от частиц разрушенных ионообменных смол. Вода нагревается в теплообменнике до 80-90°C.

Ионообменные смолы могут быть гранулированными, в виде волокон, губчатых смол, жгутов (лент), последовательно перемещающихся через сорбционную ванну, промывочную ванну, затем через бак регенерации и отмывки. Ионообменные волокна изнашиваются медленнее, чем гранулированные. Меньше подвержены разрушению магнитные гранулы.

Ионообменная технология обеспечивает классическое обессоливание воды и является экономной, но имеет и ряд недостатков:

- ✓ ионообменные смолы требуют периодической регенерации;
- ✓ при длительном использовании могут стать субстратом для развития микроорганизмов, поэтому требуется периодическая дезинфекция используемых смол.

Прямой осмос - это самопроизвольный переход растворителя через полупроницаемую мембрану в раствор. Осмотическое давление $\Pi > P$ солевого раствора.

Обратный осмос - переход растворителя (воды) из раствора через полупроницаемую мембрану под действием внешнего давления. Давление солевого раствора в этом случае намного больше осмотического ($P > \Pi$). Движущей силой обратного осмоса является разность давлений, определяемая по формуле:

$$P_u = P - \Pi,$$

где P_u - избыточное рабочее давление; P – давление солевого раствора; Π – осмотическое давление.

Мембраны обратного осмоса способны очищать воду от содержащихся в ней различных частиц: коллоидов, микроорганизмов, макромолекул, молекул небольшого размера и ионов, а так же пиrogenных веществ.

Для получения сверхчистой воды чаще всего используются сочетания обратного осмоса и ионного обмена. Если обратноосмотическая (ОО) мембрана расположена перед деионизатором, то мембрана задерживает все вещества неионной

природы и большинство ионов. После прохождения ОО мембраны вода содержит только 10 % веществ от первоначального содержания. Тем самым ионообменные смолы предохраняются от загрязнения. Установка более экономична. Полученная вода является апирогенной и может использоваться не только для приготовления жидких форм для внутреннего и наружного применения, но и для инъекционных растворов. По такому принципу работают установки фирм Elga LTD (Великобритания), Ciba (Германия).

В аптеках Беларуси воду очищенную чаще всего получают методом дистилляции. Воду очищенную и для инъекций получают на установке АКВА 50 RO.

При электролизном методе деминерализации воду помещают в ванну, разделенную на три части селективными ионообменными мембранами. Мембраны, имеющие отрицательный заряд (катиониты), проницаемы для катионов, а имеющие положительный заряд (аниониты) – для анионов. Ионообменные мембраны не собирают ионы, а селективно пропускают их.

Через ванну пропускают постоянный электрический ток, все ионы солей, находящихся в воде, начинают передвигаться к мембранам, имеющий противоположный заряд; катионы – к катоду, анионы – к аноду. Ионы солей, удаленные из камеры обессоливания, концентрируются соответственно в соседних камерах. Остаточное содержание составляет 5-20 мг/л.

Согласно требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь вода очищенная должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса. Значение pH - в пределах 5,0-7,0. Сухой остаток не должен превышать 0,001 % (1 мг в 100 мл воды). Вода не должна содержать восстанавливающих веществ (при кипячении в течение 10 мин 100 мл воды с 2 мл кислоты серной разведенной и 1 мл 0,01 М раствора калия перманганата вода должна оставаться окрашенной в розовый цвет), нитратов, нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция, тяжелых металлов, углерода диоксида. Допускается лишь наличие следов аммиака (не более 0,00002 %).

Микробиологическая чистота воды очищенной должна соответствовать требованиям на воду питьевую. Допускается содержание в ней не более 100 микроорганизмов в 1 мл при отсутствии бактерий семейств *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

Растворы, применяемые в медицинской практике. Способы обозначения концентрации жидкого лекарственного средства.

Растворы – это жидкие лекарственные формы для внутреннего, наружного и инъекционного применения, представляющие собой свободные дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой.

Растворы являются одними из основных жидких лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках.

Растворы получают путем растворения одного или нескольких фармацевтических субстанций в соответствующем растворителе. *Истинные растворы* - это однофазные гомогенные системы, они прозрачны, проходят через ультрафильтры. Растворам присуще свойство обратимости и способности сохранять однородность в течение длительного времени.

В медицинской практике в виде растворов применяют твердые, жидкие и газообразные вещества. В зависимости от природы дисперсионной среды растворы бывают *водные* и *неводные*.

В водных растворах дисперсионной средой является вода очищенная и ароматные воды. К неводным растворителям относятся вазелиновое и жирные масла, глицерин, спирт этиловый, хлороформ, эфир этиловый, диметилсульфоксид, силиконовые жидкости. В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь, если в рецепте (требовании) не обозначен растворитель, готовят водный раствор. Под названием «вода» при отсутствии особых указаний понимают воду очищенную.

Растворы, применяемые в медицинской практике, готовят по массе, объему и массо-объемным методом.

Для водных растворов принят массо-объемный метод изготовления. Сухое вещество берут по массе, а растворитель добавляют до требуемого объема.

При объемном способе приготовления и растворимое вещество, и растворитель берут по объему. Так готовят растворы спирта этилового различной концентрации и стандартные растворы. Неводные растворы на вязких растворителях готовят по массе. В этом случае и фармацевтическую субстанцию, и растворитель отвешивают.

Для обозначения концентрации жидкого лекарственного средства, в том числе раствора, используют процент - это содержание вещества в 100 частях жидкого лекарственного средства. Если жидкое лекарственное средство готовят по массо-объемным методом - это содержание вещества в граммах в 100 мл раствора.

Если жидкое лекарственное средство готовят по массе - это содержание вещества в граммах в 100 г жидкого лекарственного средства. Если раствор готовят по объему - это содержание вещества в мл в 100 мл раствора.

Существует несколько способов обозначения концентрации фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в жидких лекарственных средствах, в том числе в растворах, в рецептах (требованиях).

Концентрацию жидкого лекарственного средства выражают в процентах:

a) *Rp.: Sol. Natrii bromidi 2% - 200 ml*
Coffeini-natrii benzoatis 0,5

- Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 ст. ложке 3 раза в день.*
b) *Rp.: Sol. Camphorae oleosae 2 % - 50,0*
Misce. Da. Signa. Наружное. Для компрессов.
c) *Rp.: Sol. acidi hydrochlorici 2 % - 200 ml*
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

Используют раздельное перечисление субстанций и жидкого лекарственного средства:

- a) *Rp.: Natrii bromidi 4,0*
Coffeini-natrii benzoatis 0,5
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 ст. ложке 3 раза в день.
b) *Rp.: Camphorae 1,0*
Olei Helianthi 49,0
Misce. Da. Signa. Наружное. Для компрессов.
c) *Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml*
Aquae purificatae 196 ml
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

Перечисляют субстанции с указанием жидкого лекарственного средства:

- a) *Rp.: Natrii bromidi 4,0*
Coffeini-natrii benzoatis 0,5
Aquae purificatae ad 200 ml
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 ст. ложке 3 раза в день.
b) *Rp.: Camphorae 1,0*
Olei Helianthi ad 50,0
Misce. Da. Signa. Наружное. Для компрессов.
c) *Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml*
Aquae purificatae ad 200 ml
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

Показывают соотношение массы или объема растворяемой субстанции и объема или массы жидкого лекарственного средства:

- a) *Rp.: Sol. Natrii bromidi ex 4,0-200 ml*
Coffeini-natrii benzoatis 0,5
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 ст. ложке 3 раза в день.
b) *Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici ex 4 ml - 200 ml*
Misce. Da. Signa. Наружное. Для компрессов.
c) *Rp.: Sol. Camphorae oleosae ex 1,0 - 50,0*
Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

Концентрацию жидкого лекарственного средства обозначают через соотношение:

- a) *Rp: Sol. Natrii bromidi 1: 50 - 200 ml*

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

b) *Rp: Sol. Camphorae oleosae 1: 50 - 50,0*

Misce. Da. Signa. Наружное. Для компрессов.

c) *Rp: Sol. Acidi hydrochlorici 1: 50 - 200 ml*

Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

Основные правила изготовления жидких лекарственных средств изложены в главе «Экстемпоральные лекарственные средства» Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

При изготовлении водных растворов в подставку помещают вначале растворитель, затем - взвешенную фармацевтическую субстанцию. При таком порядке смешивания увеличивается площадь контакта между растворителем и растворяемой субстанцией что способствует более быстрому растворению. При обратном порядке смешивания возможно прилипание порошков к стенке сосуда. Порядок растворения субстанций зависит от их списка. Вначале в подставку помещают субстанцию списка «А», затем списка «Б», затем «общего» списка.

Растворимость фармацевтических субстанций. Факторы, влияющие на растворимость.

Растворимость - это способность веществ растворяться в воде или других растворителях. Для обозначения растворимости веществ ГФ РБ приняты условные термины, которые имеют смысл в температурном интервале от 15 до 25°C:

Условные термины для обозначения растворимости

Условные термины	Примерное количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г субстанции
Очень легко растворим	До 1
Легко растворим	От 1 до 10
Растворим	От 10 до 30
Умеренно растворим	От 30 до 100
Мало растворим	От 100 до 1000
Очень мало растворим	От 1000 до 10 000
Практически не растворим	Более 10 000
Частично растворим	Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты
Смешивается с.....	Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях

Если в рецепте прописаны вещества с различной растворимостью, первыми растворяют труднорастворимые вещества. Кроме того, поря-

док растворения зависит от физико-химических свойств веществ, прежде всего от растворимости.

Большинство твердых веществ являются кристаллическими веществами. Процесс растворения кристаллического вещества состоит из двух одновременно протекающих процессов: сольватации (гидратации) частиц и разрушения кристаллической решетки.

Для эффективности растворения важно, чтобы силы сцепления между молекулами растворителя и частицами растворяемого вещества были больше сил взаимного притяжения этих частиц между собой. Вода по сравнению с другими растворителями обладает огромной полярностью (самое высокое значение диэлектрической постоянной). Именно этим свойствам обуславливаются высокая ионизирующая способность воды и ее разрушительное действие на кристаллические решетки многих полярных соединений.

При растворении субстанций наблюдается поглощение или выделение теплоты. Поглощение теплоты указывает на затрату энергии. Объясняется это тем, что на перевод вещества из твердого состояния в жидкое, то есть на разрушение кристаллической решетки, обязательно расходуется энергия. После же растворения ионы получают возможность относительно свободно двигаться внутри раствора, для чего необходимо увеличение их кинетической энергии. Увеличение ее происходит за счет отнятия энергии у растворителя в форме тепла, в результате чего происходит охлаждение раствора. Чем прочнее кристаллическая решетка, тем значительнее охлаждение раствора.

Выделение тепла при растворении субстанций всегда указывает на активно протекающую сольватацию, то есть образование соединений между растворимым веществом и растворителем.

Конечный тепловой эффект растворения (Q) нужно рассматривать как сумму двух слагаемых - положительного теплового эффекта сольватации (g) и отрицательного теплового эффекта разрушения кристаллической решетки ($-c$):

$$Q = g + (-c)$$

Знак теплового эффекта растворения будет зависеть от того, какое слагаемое преобладает. Если кристаллическая решетка прочна, то слагаемое ($-c$) численно больше g ; в этом случае растворение вещества будет проходить с поглощением тепла. Наоборот, у веществ с непрочной кристаллической решеткой и сильно сольватируемых (гидратируемых) превалирует слагаемое g ; при этом растворение будет проходить с выделением тепла. Часто положительный и отрицательный тепловые эффекты растворения оказываются одинаковыми или очень близкими друг к другу; в таких случаях при растворении мы не замечаем охлаждения или разогревания раствора.

Для ускорения растворения применяют перемешивание, нагревание до 80-90°C; растирание в ступке под пестиком; комплексобразование, образование растворимых солей, солюбилизация. Если субстанции

легко растворимы в воде, их растворяют в порядке прописывания в рецепте.

Процеживание и фильтрование растворов.

Процеживание (*colacio*) проводят через вату, некоторые лекарственные формы - через двойной слой марли (раствор крахмала, эмульсии), настои и отвары процеживают через двойной слой марли с подложенным ватным тампоном. При процеживании растворы освобождаются от наиболее крупных взвешенных в растворе частиц.

Фильтрование (*filtratio*) осуществляют сквозь фильтровальную бумагу. При этом раствор освобождается от всех взвешенных в растворе частиц.

Для фильтрования применяют также стеклянные фильтры. В зависимости от размера пор существуют 10 номеров стеклянных фильтров.

Для очень грубого фильтрования используют фильтры № 250 (160-250 мкм) и № 500 (250-500 мкм); для грубого фильтрования используют фильтры № 160 (100-160 мкм); для тонкого фильтрования фильтры № 100 (40-100 мкм).

Для изготовления концентрированных растворов, инъекционных растворов, глазных капель используют фильтровальную бумагу, а также тонкое фильтрование через стеклянный фильтр. Вата для процеживания должна быть обезжиренной, длинноволокнистой, не должна содержать кислых, щелочных или восстанавливающих веществ. Соли кальция, хлориды, сульфаты допускаются в минимальных количествах. Этим требованиям удовлетворяет вата медицинская глазная не ниже 1 сорта.

Комочек ваты для процеживания не должен быть большим. Большое количество ваты вызывает потери раствора. Качество процеживания зависит от правильности изготовления и степени сжатия фильтра в устье воронки.

Для изготовления фильтра комочек ваты толщиной 3-5 мм помещают центром на указательный палец левой руки. Волоски ваты приглаживают марлевым тампоном от центра к периферии. Затем вносят в устье воронки. Для закрепления ваты воронку предварительно споласкивают водой очищенной. Затем ватный комочек слегка сжимают. Ватный фильтр до употребления должен быть промыт водой очищенной; при этом удаляются не закрепленные в фильтре волоски ваты. Воронку с ватой помещают в горлышко стеклянного контейнера.

Необходимо следить, чтобы кончик трубки воронки находился ниже внутреннего края горлышка. Если узкая часть воронки прилегает к горлышку, между воронкой и горлышком сосуда помещают свернутую в несколько слоев полоску бумаги, согнутую под углом (во избежание падения в сосуд).

Технологическая схема изготовления растворов в аптеке. Особые случаи технологии изготовления растворов.

Технологическая схема изготовления растворов в аптеке включает в себя следующие этапы (рис. 8):

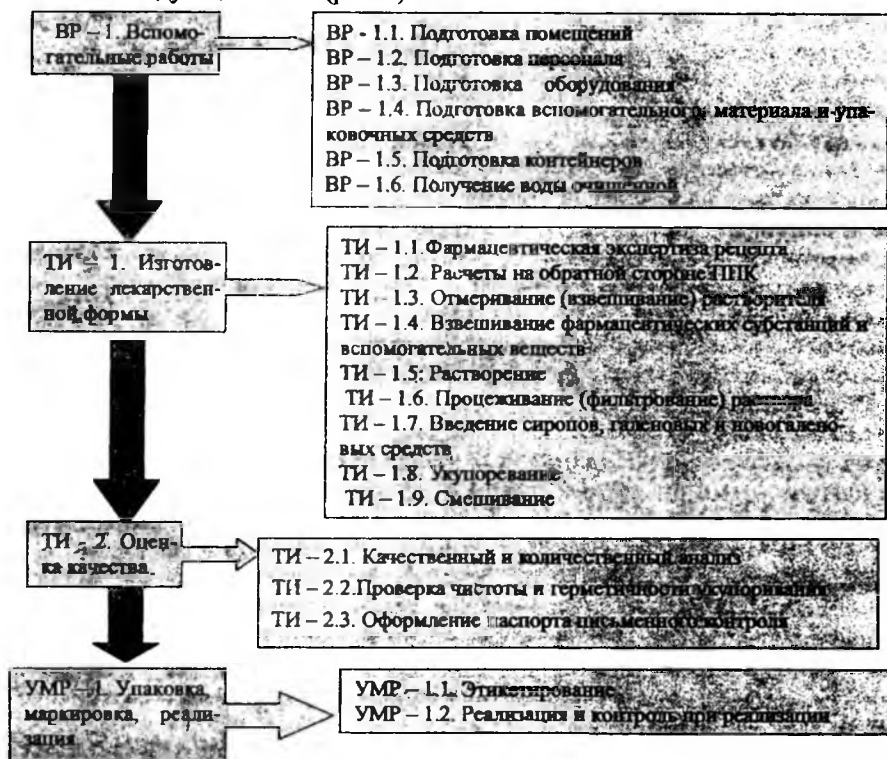


Рис. 8.- Технологическая схема изготовления растворов в аптеках.

Существуют особенности технологии изготовления растворов темисала, фенола, фурацилина, натрия тиосульфата, из медленно растворимых веществ, с использованием комплексообразования, из фармацевтических субстанций, обладающих окислительными свойствами.

Изготовление растворов темисала. Темисал легко растворяется в воде, образуя прозрачные щелочные растворы. Темисал представляет собой смесь эквимолекулярных количеств натрия теобромнина и натрия салицилата.

При изготовлении растворов темисала важным условием является применение воды, не содержащей оксида углерода (IV), то есть свежее

перегнанной. При соблюдении этого условия темисал растворяется без затруднений.

При наличии не полностью растворенной фармацевтической субстанции его обливают полуторным количеством свежеперегнанной горячей воды очищенной и полученный раствор охлаждают. При выделении осадка последний растворяют осторожным добавлением по каплям 15 % раствора натрия гидроксида, избегая его избытка. Полученный раствор разбавляют до требуемой концентрации свежеперегнанной водой, процеживают и реализуют плотно закупоренным с этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Изготовление растворов фенола. Фенол кристаллический относится к средствам, медленно растворимым в воде. Для изготовления водных растворов пользуются фенолом жидким. Он представляет собой смесь 100 ч расплавленного кристаллического фенола и 10 ч воды. Поэтому при замене в рецепте кристаллического фенола жидким навеску последнего увеличивают на 10 %. Фенол жидкий отмеривают каплями с помощью предварительно откалиброванной пипетки. По рецепту

Rp.: Phenoli puri 2,0 |2+0,2=2,2

Aguae purificatae 150 ml |150

Misce. Da. Signa. Для дезинфекции инструментов

жидкого фенола следует взять 2,2 г (2,0 + 0,2). Если пипетка откалибрована так, что 1 мл жидкого фенола составляет 24 капли, то следует отмерить 53 капли фенола жидкого. К 150 мл воды очищенной в отпусковой контейнер добавляют каплемером 53 капли фенола жидкого, укупоривают.

Изготовление растворов фурацилина. Раствор для наружного применения с малорастворимой в воде субстанцией (1:4200). Растворы фурацилина готовят на изотоническом растворе натрия хлорида (0,9 %).

Rp.: Sol. Furacillini 1:5000 - 500 ml

Da. Signa. Для полоскания горла

в колбу из термостойкого стекла отмеривают 500 мл воды очищенной (сухих субстанций менее 3 %), добавляют 4,5 г натрия хлорида и 0,1 г фурацилина. Содержимое колбы нагревают до полного растворения фурацилина и процеживают в контейнер для реализации.

Изготовление раствора натрия тиосульфата по Демьяновичу № 1 для лечения чесотки - это единственный водный раствор, в котором концентрация выражена не в массо-объемных процентах, а в процентах по массе. Расчет на 100 мл: натрия тиосульфата 60,0 г, воды очищенной 40 мл. Согласно рецепта

Rp.: Sol. Natrii thiosulfatis 60 % - 100,0

Da. Signa. Смазывать пораженные участки кожи (раствор №1 по Демьяновичу)

изготовление раствора массо-объемным методом путем растворения 60 г натрия тиосульфата и доведения водой очищенной объема до 100 мл

запрещается, так как в этом случае масса раствора увеличится на 29,4 г (масса раствора - 100 г; объем раствора - 70,6 мл

$$(40 + (60 \times 0,51_{\text{г/г}})));$$

концентрация по массе вместо 60% будет 46,37 %

$$(100 \times 60 : 129,4).$$

Для изготовления 100 мл раствора в массо-объемной концентрации необходимо взять 85 натрия тиосульфата.

$$70,6 - 60,0$$

$$X = \frac{100 \cdot 60}{70,6} = 85,0$$

$$100 \text{ мл} - x$$

В мерной посуде в части воды очищенной растворяют 85,0 г натрия тиосульфата, доводят объем раствора до 100 мл и процеживают в отпускной контейнер. При отсутствии мерной посуды, объем воды рассчитывают с помощью коэффициента увеличения объема:

$$100 - (85 \times 0,51) = 57 \text{ мл}$$

Изготовление растворов из медленно растворимых веществ. После охлаждения раствор переносят в цилиндр, проверяют объем и процеживают через промытый ватный тампон в стеклянный контейнер для реализации. Контейнер оформляют этикетками. Проверяют качество. Также поступают при изготовлении растворов натрия тетрабората, кальция глюконата. Растворы свинца ацетата, алюмокалиевых квасцов, меди сульфата, натрия сульфата и магния сульфата готовят путем предварительного измельчения в ступке под пестиком, а затем растворяют в воде очищенной.

Кальция глюконат обычно прописывают в рецептах 5-10 % концентрации. Его растворимость при 20°C составляет 1:50. Однако при нагревании он может образовывать устойчивые перенасыщенные растворы. Для очистки в раствор добавляют активированный уголь в количестве 3-5 % от массы кальция глюконата. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Calcii gluconatis 10 % - 200 ml

Da. Signa. По 1 ст. ложке 3 раза в день

в подставку отмеривают 190 мл воды очищенной ($200 - (0,5 \times 20) = 190$ мл), помещают 20,0 г кальция глюконата, добавляют 1 г активированного угля. Раствор кипятят на слабом огне 10-15 мин, периодически перемешивая. Полученный раствор фильтруют в горячем состоянии через бумажный фильтр в мерный цилиндр. После охлаждения доводят объем раствора до 200 мл и переносят в контейнер для реализации.

Изготовление растворов с использованием комплексообразования. Йод кристаллический растворяется в воде 1:5000. Для изготовления его растворов используется способность йода образовывать легкорастворимые в воде комплексные соединения его с йодидами.

Для внутреннего применения готовят раствор йода 5 % и для наружного применения 1 % раствор по прописи Люголя. Так, согласно рецепта

Rp.: Solutionis Lugoli 50 ml

Da. Signa. По 5 капель 3 раза в день на молоке.

раствор Люголя для внутреннего употребления готовится 5 % концентрации. Калия йодида берут в 2 раза больше по отношению к йоду. Расчет на 100 мл: йода 5,0 г, калия йодида 10,0 г, воды очищенной до 100 мл.

Растворимость калия йодида в воде 1:0,75. В 8-10 мл воды очищенной растворяют 10,0 г калия йодида. В этом концентрированном растворе растворяют 5,0 г йода, разбавляют водой, переносят в мерный цилиндр, доводят водой до 100 мл. Процеживают через стеклянный фильтр № 1 или ватный тампон, промытый горячей водой. Реализуют в отпуском контейнере оранжевого стекла.

Растворы йода для наружного применения готовят 1 % концентрации. Более концентрированные растворы могут вызывать ожоги слизистой оболочки. Расчеты: йода 1,0; калия йодида 2,0; воды очищенной до 100 мл. Так, по рецепту

Rp.: Solutionis Lugoli 100 ml

Da. Signa. Для смазывания горла

для изготовления концентрированного раствора калия йодида берут 2 мл воды очищенной. Переносят раствор в цилиндр, доводят объем до 100 мл. Процеживают через стеклянные фильтры № 1 или № 2 в контейнер для реализации из оранжевого стекла. Укупоривают полиэтиленовой пробкой (корковые под действием йода быстро разрушаются).

Изготовление водных растворов из фармацевтических субстанций, обладающих окислительными свойствам - серебра нитрат и калия перманганат. Их процеживают через стеклянные фильтры или через тампон ваты, тщательно промытый горячей водой очищенной. Воду для изготовления растворов используют свежеперегнанную, прокипяченную.

Изготовление концентрированных растворов для бюреточной установки. Технология микстур.

Концентрированные растворы (концентраты) - заранее изготовленные растворы субстанций более высокой концентрации, чем та, в которой они выписываются в рецептах. К концентратам относят также концентрированные экстракты из некоторых лекарственных растений, изготовленные на фармацевтических предприятиях, например экстракты (концентраты) валерианы, горицвета, пустырника и другие. Концентраты предназначены для быстрого и качественного изготовления жидких лекарственных средств.

Применение концентрированных растворов имеет ряд *преимуществ* по сравнению с изготовлением микстур из сухих субстанций:

- ✓ способствует повышению качества готовых лекарственных средств, так как концентрированные растворы подвергают количественному анализу и при необходимости их укрепляют или разбавляют;
- ✓ облегчает работу фармацевта-ассистента;
- ✓ ускоряет реализацию лекарственных средств пациентам, то есть повышает производительность труда.

Рекомендуется изготавливать концентраты из веществ гигроскопичных, выветривающихся на воздухе, содержащих значительное количество кристаллизационной воды. Номенклатуру концентрированных растворов определяют запросами индивидуальной рецептуры аптек (табл. 5).

При изготовлении концентрированных растворов избегают получения концентрацией, близких к насыщенным, так как при понижении температуры раствора возможно выпадение в осадок растворенной субстанции. В связи с тем, что растворы готовят в объемах больших, чем требуется по рецепту, их хранят некоторое время в аптеке. Во избежание размножения микроорганизмов растворы необходимо готовить в асептических условиях на свежеперегнанной воде очищенной, используя стерильные измерительные приборы. Все вспомогательные материалы и посуда для хранения растворов должна быть стерильна. Изготавливают растворы по мере надобности, с учетом объема работы аптеки и срока их годности.

Концентрированные растворы готовят **массо-объемным методом** с использованием мерной посуды, с учетом коэффициента увеличения объема, с учетом плотности раствора.

При использовании мерной посуды в мерную колбу с половинным количеством свежеприготовленной воды очищенной помещают отвешенное количество порошкообразного лекарственного средства, растворяют его, а затем доливают свежеприготовленной водой до нужного объема.

По методу с учетом коэффициента увеличения объема в подставку отмеривают рассчитанное по формуле количество свежеприготовленной воды очищенной

$$V_{H_2O} = V_{\text{общ}} - (m_{\text{сух}} \times KVO),$$

где $V_{\text{общ}}$ - общий объем приготавливаемого концентрированного раствора; $M_{\text{сух}}$ - масса сухой прописанной субстанции, а затем растворяют в ней отвешенное количество порошкообразной фармацевтической субстанции. Государственная фармакопея Республики Беларусь приводит перечень рассчитанных коэффициентов увеличения объема (табл. 6).

В случае учета плотности раствора необходимо рассчитать не только количество необходимой порошкообразной фармацевтической субстанции, но и количество свежеприготовленной воды. Данные для изготовления 1 л концентрированного раствора, в том числе плотность растворов, приведены в таблице 7.

Таблица 5 - Перечень рекомендованных для использования в аптеке концентрированных растворов и жидких лекарственных средств, рекомендуемых для отмеривания из бюреток.

Наименование	Концентрация, % (разведение)	Срок годности (сутки) при температуре хранения	
		не выше 25°C	от 2° С до 8°C
Аммония хлорид	20	15	-
Гексаметиленetetрамин	10, 20, 40	20	-
Глюкоза безводная	5	2	-
Глюкоза безводная	10, 20, 40, 50	4	10
Димексид	-	*	*
Калия бромид	20	20	-
Калия йодид	20	15	-
Кальция хлорид гексагидрат	5, 10, 20	10	-
Кальция хлорид гексагидрат	50	30	-
Кислота аскорбиновая	5	5	-
Кислота хлористоводородная	10 (1:10)	30	-
Кофеин-бензоат натрия	5	7	15
Кофеин-бензоат натрия	20	20	-
Магния сульфат	10, 25, 50	15	-
Натрия бензоат	10	20	-
Натрия бромид	20	20	-
Натрия гидрокарбонат	5	4	10
Натрия салицилат	40	20	-
Настойка валерианы	-	*	*
Настойка календулы	-	*	*
Настойка красавки	-	*	*
Настойка ландыша	-	*	*
Настойка ландыша и валерианы поровну	-	*	*
Хлоралгидрат	10	5	-
Хлоралгидрат	20	15	-
Экстракт (концентрат) валерианы	(1:2)	*	*
Экстракт (концентрат) горьцвета	(1:2)	*	*
Экстракт (концентрат) пустыряника	(1:2)	*	*
Вода очищенная	-	3	-
Вода мятная	-	15	30
Вода укропная	-	30	-

Таблица 6 - Перечень рассчитанных коэффициентов увеличения объема.

Вещество	Водные растворы	Спиртовые растворы		Водные суспензии
	КУО, мл/г	КУО, мл/г	Концентрация спирта этилового, % (об/об)	КУО, мл/г
Кислота аминокaproновая	0,79	-	-	-
Хлорид аммония	0,72	-	-	-
Кислота аскорбиновая	0,61	-	-	-
Кислота ацетилсалициловая	-	0,72	90	-
Кислота бензойная	-	0,87	70, 90, 96	-
Бензокаин (анестезин)	-	0,85	70, 90, 96	-
Натрия бензилпенициллин	0,68	-	-	-
Кислота борная	0,68	0,65	70, 90, 96	-
Бромкамфора	-	0,80	70	-
Висмута нитрат основной	-	-	-	0,19
Гексаметиленetetрамин	0,78	0,79	70,90	-
Глюкоза безводная	0,64	-	-	-
Глюкоза моногидрат	0,69	-	-	-
Кислота глутаминовая	0,62	-	-	-
Дибазол	0,82	0,86	30	-
Дифенилгидрамина гидрохлорид (димедрол)	0,86	0,87	70, 90, 96	-
Желатин	0,75	-	-	-
Изонназид	0,72	-	-	-
Иод	0,23 ¹	0,22	70, 90, 96	-
Калия бромид	0,27	0,36	70	-
Калия йодид	0,25	-	-	-
Калия перманганат	0,36	-	-	-
Калия хлорид	0,37	-	-	-
Кальция глицерофосфат	-	-	-	0,46
Кальция глюконат	0,50	-	-	-
Кальция карбонат	-	-	-	0,38
Кальция лактат	0,67	-	-	-
Кальция хлорид гексагидрат	0,58	-	-	-
Камфора	-	1,03	70, 90, 96	-
Каолин тяжелый (глина белая)	-	-	-	0,39
Кофеин-бензоат натрия	0,65	-	-	-
Крахмал картофельный	0,68	-	-	0,67
Кислота лимонная моногидрат	0,62	-	-	-
Магния оксид	-	-	-	0,34
Магния сульфат гептагидрат	0,50	-	-	-
Ментол	-	1,10	70, 90, 96	-
Метамизол натрия (анальгин)	0,68	0,67	30	-
Метилурацил	-	-	-	0,69 ²
Метилцеллюлоза	0,61	-	-	-
Натрия аминсалицилат дигидрат	0,64	-	-	-
Натрия ацетат тригидрат	0,71	-	-	-

Натрия ацетат (безводный)	0,52	-	-	-
Натрия бензоат	0,60	-	-	-
Натрия бромид	0,26	0,30	70	-
Натрия гидрокарбонат	0,30	-	-	-
Натрия гидроцитрат	0,46	-	-	-
Натрия йодид	0,38	-	-	-
Натрия нитрат	0,38	-	-	-
Натрия нитрит	0,37	-	-	-
Натрия нуклеинат	0,55	-	-	-
Натрия салицилат	0,59	-	-	-
Натрия сульфат декагидрат	0,53	-	-	-
Натрия тетраборат	0,47	-	-	-
Натрия тиосульфат	0,51	-	-	-
Натрия хлорид	0,33	-	-	-
Натрия цитрат	0,48	-	-	-
Папаверина гидрохлорид	0,77	0,81	30	-
Пепсин	0,61	-	-	-
Пилокарпина гидрохлорид	0,77	-	-	-
Пиридоксина гидрохлорид	0,71	-	-	-
Повидон (поливинилпирролидон)	0,81	-	-	-
Поливиниловый спирт	0,77	-	-	-
Прокаина гидрохлорид (новокаин)	0,81	0,81	70,90	-
Прокаинамида гидрохлорид (новокаионамид)	0,83	-	-	-
Резорцин	0,79	0,77	70, 90, 96	-
Салициловая кислота	-	0,77	70, 90, 96	-
Свинца Ацетат	0,30	-	-	-
Сера для наружного применения	-	-	-	0,48 ³
Серебра нитрат	0,18	-	-	-
Протеинат серебра (протаргол)	0,64	-	-	-
Серебро коллоидное для наружного применения (колларгол)	0,61	-	-	-
Стрептомицина сульфат	0,58	-	-	-
Сульфаниламид (стрептоцид)	-	-	-	0,69
Сульфациламид натрия (сульфацил натрия)	0,62	0,65	70	-
Тальк	-	-	-	0,34
Танин	0,65	0,60	70, 90, 96	-
Теofilлин- этилендиамин (эуфиллин)	0,70	0,71	12	-
Терпингидрат	-	0,77	96	-
Тетракаина гидрохлорид (ди- каин)	0,86	-	-	-
Тиамин бромид	0,61	-	-	-
Тимол	-	1,01	70, 90, 96	-

Тримекаин	0,89	-	-	-
Фенилэфрина гидрохлорид (мезатон)	0,77	-	-	-
Фенол	0,90	-	-	-
Хинина гидрохлорид	0,81	-	-	-
Хлоралгидрат	0,76	0,59	70, 90, 96	-
Хлорамфеникол (левомицетин)	-	0,66	70, 90, 96	-
Цинка оксид	-	-	-	0,21
Цинка сульфат гептагидрат	0,41	-	-	-
Экстракт (концентрат) горюцвета сухой стандартизованный 1:1	0,60	-	-	-
Экстракт (концентрат) алтея сухой стандартизованный 1:1	0,61	0,61	12	-
Эфедрина гидрохлорид	0,84	-	-	-

Таблица 7 - Данные для изготовления 1 л концентрированного раствора, в том числе плотность раствора.

Наименование концентрированного раствора	Концентрация, %	Плотность раствора, г/мл или г/см ³	Количество:	
			субстанции, г	воды очищенной, мл
Раствор аммония хлорида	20	1,055	200,0	855
Раствор гексаметилентетрамина	10	1,021	100,0	921
Раствор гексаметилентетрамина	20	1,042	200,0	842
Раствор гексаметилентетрамина	40	1,088	400,0	688
Раствор глюкозы	5	1,018	50,0*	968
Раствор глюкозы	10	1,034	100,0*	934
Раствор глюкозы	20	1,068	200,0*	868
Раствор глюкозы	40	1,150	400,0*	749
Раствор глюкозы	50	1,186	500,0*	685
Раствор калия бромид	20	1,144	200,0	944
Раствор калия йодида	20	1,148	200,0	848
Раствор кальция глюконата	10	1,044	100,0	944
Раствор кальция хлорида	5	1,020	50,0	970
Раствор кальция хлорида	10	1,041	100,0	941
Раствор кальция хлорида	20	1,078	200,0	878
Раствор кальция хлорида	50	1,207	500,0	707
Раствор кислоты аскорбиновой	5	1,018	50,0	968
Раствор кислоты борной	3	1,008	30,0	978
Раствор кислоты борной	4	1,010	40,0	970
Раствор кофеин-натрия бензоата	10	1,034	100,0	934
Раствор кофеин-натрия бензоата	20	1,073	200,0	873

Раствор магния сульфата	10	1,048	100,0	948
Раствор магния сульфата	20	1,093	200,0	893
Раствор магния сульфата	25	1,116	250,0	866
Раствор магния сульфата	50	1,221	500,0	721
Раствор натрия бензоата	10	1,038	100,0	938
Раствор натрия бромид	20	1,149	200,0	949
Раствор натрия гидрокарбоната	5	1,033	50,0	988
Раствор натрия салицилата	10	1,030	100,0	940
Раствор натрия салицилата	20	1,083	200,0	883
Раствор натрия салицилата	40	1,160	400,0	760
Раствор натрия сульфацила	20	1,072	200,0	872
Раствор натрия сульфацила	30	1,108	300,0	808

- в пересчете на глюкозу безводную.

Для изготовления концентрированного раствора рассчитывают массу самого раствора, вычитают из нее массу сухой субстанции и находят массу свежеприготовленной воды очищенной для изготовления нужного концентрированного раствора:

$$\rho = \frac{m_{\text{раствора}}}{V}; \Rightarrow m_{\text{раствора}} = \rho \times V;$$

$$m_{H_2O} = m_{\text{раствора}} - m_{\text{сх}}; m_{H_2O} = \rho \times V_{\text{раствора}} - m_{\text{сх}}$$

Поскольку $m(H_2O) = V(H_2O)$ в подставку отмеривают или отвешивают рассчитанное по формуле количество свежеприготовленной воды очищенной и затем растворяют в ней отвешенное количество порошкообразной фармацевтической субстанции.

Концентрированные растворы изготавливают с учетом кристаллизационной воды в фармацевтической субстанции. При изготовлении 50 % раствора глюкозы в асептических условиях в стерильной мерной посуде глюкозу берут в большем количестве с учетом содержащейся в ней кристаллизационной воды. Расчет проводят по формуле:

$$m = \frac{a \times 100}{100 - b},$$

где m - количество глюкозы, которое необходимо взять для изготовления концентрированного раствора; a - количество безводной глюкозы, указанной в рецепте; b - процентное содержание воды в веществе (глюкоза - 9 % кристаллизационной воды).

После изготовления все концентрированные растворы подвергают полному химическому анализу, который включает определение подлинности и количественного содержания вещества. Подлинность определяют согласно требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Количественный анализ проводится титриметрическим или рефрактометрическим методом.

Допустимые отклонения концентрации в растворах, содержащих субстанций до 20 % включительно, составляют ± 2 % от обозначенной

концентрации; в растворах, содержащих свыше 20 % субстанций, не более ± 1 %. Так, допустимые отклонения для 10 % раствора от 9,8 до 10,2 % для 30 % раствора - от 29,7 до 30,3 %.

Если содержание веществ не укладывается в нормы допустимых отклонений, производят разбавление или укрепление концентрированных растворов. Так, если раствор оказался крепче требуемого, то нужно добавить воды очищенной для получения раствора нужной концентрации. Расчет ведут по формуле:

$$X = \frac{A \times (C - B)}{B},$$

где X – количество воды очищенной свежеприготовленной, необходимое для разбавления приготовленного раствора в мл; A – объем извлеченного раствора в мл; B – требуемая концентрация раствора в %; C – фактическая концентрация раствора в %.

Если концентрированный раствор оказался слабее требуемого, то следует добавить субстанцию для получения раствора требуемой концентрации. Расчет ведем по формуле:

$$X = \frac{A \times (B - C)}{100 \times \rho - B},$$

где X – количество фармацевтической субстанции, которое следует добавить, в граммах; A – объем изготовленного раствора, в мл; B – требуемая концентрация раствора, в %; C – фактическая концентрация раствора, в %; ρ – плотность раствора, г/мл.

Концентрированные растворы, после их разбавления или укрепления, повторно анализируют. Изготовленные концентрированные растворы фильтруют. В аптечной практике при фильтровании предусматривается освобождение жидкой среды от всех взвешенных частиц, включая и мельчайшие. Фильтрование проводится через мелкопористые фильтрующие материалы. Основным фильтрующим материалом в условиях аптеки является фильтровальная бумага высших сортов, состоящая из чистой клетчатки и свободная от выщелачиваемых неорганических солей и кислот, крахмала, древесины. Очень удобны стеклянные фильтры.

Фильтрование проводится с помощью стеклянных воронок разного типа. С целью ускорения фильтрации применяют складчатые (слоенные) фильтры. Для таких фильтров удобнее воронки с углом 45° при вершине конической части. Для предохранения фильтра от прорыва в устье воронки вкладывают небольшой кусочек ваты. Бумажные фильтры также нуждаются в предварительной промывке, чтобы не загрязнять предназначенное для реализации лекарственное средство мелкими волосками, пристающими к стенке контейнера. Первую стадию фильтрования целесообразно проводить в подсобной подставке, и только после того, как жидкость станет прозрачной, фильтровать ее в контейнер для хранения. Вату и бумажный фильтр нельзя промывать водой: это приведет к разбавлению концентрированного раствора. Поскольку ват-

ный тампон и бумажный фильтр смачивают такой же жидкостью, неизбежна потеря некоторого количества лекарственного средства. Размер потерь тем больше, чем больше взято ваты для тампона или бумаги для фильтра. Поэтому количество ваты и размер бумаги должны быть минимальными. При фильтровании жидкостей в количестве, превышающим 100 мл, потери их за счет фильтра укладываются в установленные нормы.

Фильтрование через мелкопористые стеклянные фильтры (№ 3, № 4) требует разрежения, что легко достигается с помощью вакуум-насосов.

Сроки годности концентрированных растворов приведены в таблице 6. Концентрированные растворы хранят в соответствии с физико-химическими свойствами фармацевтических субстанций, входящих в их состав, в хорошо закрывающихся штангласах, в защищенном от солнечных лучей месте, при температуре не выше +25°C или при температуре холодильника (3-5°C).

На штанглас с концентрированным раствором прикрепляют этикетку с указанием наименования и концентрации раствора, номера серии, даты изготовления и номера анализа. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов являются признаками непригодности растворов.

В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь при изготовлении жидких лекарственных форм с целью предотвращения или замедления процессов взаимодействия фармацевтических субстанций в концентрированных растворах в рассчитанном количестве воды очищенной растворяют сухие субстанции, в зависимости от списка и растворимости, процеживают в отпускной контейнер. Затем добавляют концентрированные растворы и другие жидкие лекарственные средства в следующей последовательности:

- ✓ водные нелетучие и непахучие жидкости;
- ✓ иные нелетучие жидкости, смешиваемые с водой;
- ✓ водные летучие жидкости;
- ✓ жидкие лекарственные средства, содержащие спирт этиловый, в порядке возрастания его концентрации;
- ✓ летучие и пахучие и жидкости.

Если в аптеке имеются концентрированные растворы всех фармацевтических субстанций, прописанных в рецепте, технология изготовления жидкого лекарственного средства сводится к отмериванию воды очищенной и концентрированных растворов в отпускной контейнер. Процеживание лекарственных форм не требуется, так как концентрированные растворы в процессе изготовления подвергались фильтрованию.

Кальция хлорид чрезвычайно гигроскопичен, расплывается на воздухе. После вскрытия упаковки из него сразу готовят 50 % раствор (1:2) концентрированный раствор. Так, по рецепту

<i>Rp.: Sol. Calcii chloridi 5 % - 200 ml</i>	10	1:2 – 20 ml
<i>Glucosi 60,0</i>	60	1:2,5-150
<i>Natrii bromidi 3,0</i>	3	1:5 –15 ml
<i>Misce. Da. Signa. Внутреннее.</i>		H ₂ O –15 ml
<i>По 1ст.л. 3 раза в день.</i>		Вмикстуры=200 мл.

в отпускной контейнер отмеривают 15 мл воды очищенной и концентрированные растворы хлорида кальция 1;2 10 мл, глюкозы 1:2,5 150 мл натрия бромида 1:5 15 мл.

При оформлении обратной стороны паспорта письменного контроля необходимо рассчитать количество концентрированного раствора и воды очищенной. Содержание вещества в концентрированном растворе может быть выражено как в процентах, так и соотношением субстанции к объему раствора. Так, раствор натрия бромида 20 % соответствует раствору натрия бромида 1:5. При расчете удобно пользоваться разведением концентрата. При этом количество фармацевтической субстанции умножают на её разведение. Например:

Rp.: Natrii bromidi 6,0
Adonizidi 5 ml
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. Внутреннее.

По 1 столовой ложке 3 раза в день.

по рецепту количество концентрированного раствора натрия бромида 1:5 равно $6,0 \times 5 = 30$ мл.

Количество воды, указанное в рецепте, уменьшается на объем используемого концентрата или сумму объемов, если прописано несколько субстанций. Можно объем добавляемой воды рассчитывать путем вычитания из общего объема микстуры объемов используемых концентратов и других жидких ингредиентов, если они прописаны в рецепте. По приведенному рецепту $V_{\text{воды}} = 200 \text{ мл} - 30 \text{ мл} = 170 \text{ мл}$.

Если растворителем в микстуре являются ароматные воды, то применение концентрированных растворов не допускается. Сухие субстанции растворяют в прописанном объеме ароматной воды, без учета коэффициента увеличения объема.

Изготовление растворов проводят в мерной посуде. В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта изменение объема при растворении твердых субстанций учитывают при контроле изготовленного лекарственного средства. При расчете общего объема используют значения КУО фармацевтических субстанций.

При изготовлении жидких лекарственных форм с помощью *бюреточной системы* необходимо правильно определить общий объем лекарственного средства, объемы концентрированных растворов и воды. Определение общего объема жидкой лекарственной формы проводится по общим правилам, то есть производится суммирование объемов всех жидких ингредиентов прописи. Расчет количества концентрированного раствора удобнее проводить, если концентрация раствора вы-

ражается соотношением 1:20 (5 % раствор), 1:10 (10 % раствор), 1:5 (20 % раствор); 1:2 (50 % раствор) и т.д. При этом масса субстанций, выписанная в рецепте, умножается на его разведение. Количество воды очищенной, указанное в рецепте, соответственно уменьшается на сумму объемов используемых концентрированных растворов.

При изготовлении жидких лекарственных форм, наряду с использованием концентрированных растворов, проводится растворение сухих субстанций, обращают внимание на их процентное содержание (до 3 %, 3 % и более 3 %). Концентрированные растворы добавляют к водному раствору фармацевтических субстанций, концентрированные растворы которых в аптеке отсутствуют. Вначале концентраты субстанций, относящихся к спискам «А» и «Б», а затем остальные в порядке их прописывания в рецепте.

Изготовление жидких лекарственных форм с использованием концентрированных растворов складывается из следующих последовательных операций:

- ✓ подготовка отпускного контейнера и укупорочных средств;
- ✓ расчет количеств воды и концентрированных растворов;
- ✓ отмеривание воды, концентрированных растворов и их смешивание;
- ✓ оценка качества жидкой лекарственной формы;
- ✓ упаковка и оформление к реализации.

Если лекарственная форма готовится с использованием концентрированных растворов, то в заранее подготовленный контейнер для реализации отмеривают в первую очередь рассчитанное количество воды очищенной, а затем концентрированные растворы и смешивают их. Если же в пропись кроме концентрированных растворов входят сухие субстанции, то их отвешивают на ручных весах, растворяют в рассчитанном количестве воды в подставке, процеживают в отпускной контейнер и затем добавляют концентрированные растворы.

Жидкие лекарственные формы, изготовленные с использованием концентрированных растворов, реализуют из аптек в контейнерах из бесцветного или оранжевого стекла соответствующей вместимости и укупоривают по общим правилам. Оформление готовой лекарственной формы проводят с учетом применения, физико-химических свойств входящих фармацевтических субстанций.

Оценку качества изготовленного лекарственного средства проводят по тем же показателям, что и растворов: анализ документации, правильность упаковки и оформления, органолептический контроль, отсутствие механических включений, отклонения в объеме.

При изготовлении жидких лекарственных средств, если есть в наличии концентрированные растворы выписанных в рецепте веществ, в первую очередь отмеривают в контейнер рассчитанное количество воды очищенной, к ней добавляют концентрированные растворы фармацевтических субстанций, а затем остальные водные непахучие и не-

летучие жидкости. Настойки, жидкие экстракты, а также спиртовые растворы добавляют после водных растворов в порядке увеличения концентрации спирта этилового. В последнюю очередь добавляют пахучие и летучие жидкости.

Если для части фармацевтических субстанций концентрированные растворы отсутствуют, то сначала в подставку добавляют рассчитанное количество воды, затем растворяют сухие субстанции списка «А», затем списка «Б» и в последнюю очередь субстанции общего списка. Если их несколько, то растворяют в порядке прописывания в рецепте. Затем раствор процеживают в контейнер для реализации, добавляют концентрированные растворы субстанций, которые имеются в наличии. Если их несколько, то добавляют в порядке прописывания в рецепте. Затем добавляют остальные водные непахучие и нелетучие жидкости. Настойки, жидкие экстракты, а также спиртовые растворы добавляют после водных растворов в порядке увеличения концентрации спирта этилового. В последнюю очередь добавляют пахучие и летучие жидкости.

Если растворителем является ароматная вода, то ее дозируют по объему. При растворении твердых фармацевтических субстанций объем воды ароматной, выписанный в рецепте, не уменьшают на величину изменения объема. В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта изменение объема при растворении твердых фармацевтических субстанций учитывают при контроле качества изготовленной лекарственной формы, используя значение КУО фармацевтических субстанций. При изготовлении микстур, в которых основной дисперсионной средой является вода ароматная, концентрированные растворы фармацевтических субстанций не используют.

Стандартные растворы. Разведение стандартных фармакопейных жидкостей.

Стандартные растворы - это водные растворы некоторых фармацевтических субстанций строго определенной концентрации, утвержденной фармакопеей. Их называют еще фармакопейными, или официальными растворами. Стандартные растворы изготавливают в заводских условиях, в аптеку они поступают в готовом виде. Все фармакопейные растворы легко смешиваются с водой, поэтому технология их изготовления проста и не вызывает затруднений. Есть особенности в расчетах по разбавлению стандартных растворов. При этом существует различный подход для расчета количества воды и раствора для различных фармакопейных растворов.

Для удобства работы стандартные растворы принято делить на 3 группы.

К I группе относится раствор хлористоводородной кислоты 8,3 % (8,2 % -8,4 %) – *Solutio Acidi hydrochloride* 8,3 % а также кислота хлористоводородная 25 % (24,8 % -25,2 %) – *Solutio Acidi hydrochloride* 25 %.

Представителями II группы являются растворы аммиака 10 % (9,5-10,5%) – *Liquor Ammonii caustici*, *Ammonium causticum solutum* и концентрированный (25 %- 30 %) – *Ammoniae solution concentrate*, а также растворы уксусной кислоты 30 % - *Acidum aceticum dilutum* и ледяной – *Acedum aceticum glaciale*. (содержит не менее 99 % и не более 100,5 % кислоты уксусной).

III группа включает стандартные растворы, имеющие два названия, под которыми они могут выписываться в рецепте: условное (фармакопейное) и химическое. Классификация стандартных растворов представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Стандартные растворы III группы.

Условное	Химическое
Жидкость Бурова <i>Liquor Burovi</i>	Раствор алюминия ацетата основного 7,6-9,2 % <i>Solutio Aluminium subacetatis</i> 7,6- 9,2 %
Пергидроль <i>Perhydrolum</i>	Раствор водорода пероксида концентрированный 29,0-31 % (30%) <i>Solutio Hydrogenii peroxidi concentrata</i> 29,0-31 % (3 0%)
Формалин <i>Formalinum</i>	Раствор формальдегида 34,5-38 % (35 %) <i>Solutio Formaldehydi</i> 34,5-38 % (35 %)

В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь, если в рецепте прописана хлористоводородная кислота без обозначения концентрации, то реализуют кислоту хлористоводородную с концентрацией 8,3 %.

Rp.: Acidi hydrochlorici 3 ml

Aguae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Внутреннее. По 20 капль перед едой.

В данном рецепте концентрация кислоты в прописи не обозначена, берут 100 мл воды очищенной и 3 мл кислоты хлористоводородной 8,3 %.

Если прописана кислота с обозначением концентрации, то при расчетах кислоту хлористоводородную 8,3 % принимают за единицу (100 %). Так, по рецепту

Rp.: Sol. Acidihydrochlorici 2% - 100 ml

Da. Signa. Внутреннее. По 20 капль перед едой.

для изготовления лекарственной формы необходимо взять 98 мл воды очищенной и 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной.

В помещениях изготовления лекарственных средств аптек запрещается хранить кислоту хлористоводородную концентрации 8,2-8,4% (сильная кислота, при хранении «дымит», все расположенные рядом контейнеры покрываются белым налетом). Для удобства работы готовят рабочий раствор кислоты хлористоводородной разведенной 1:10 с кон-

центрацией газа хлороводорода 0,83 %. Поэтому по первому рецепту необходимо взять 30 мл рабочего раствора кислоты 1:10 и 73 мл воды очищенной, по второму рецепту - 80 мл воды очищенной и 20 мл рабочего раствора.

Кислоту хлористоводородную с концентрацией 25 % (24,8-25,2 %) используют в тех случаях, когда в прописи рецепта имеется соответствующее указание. Без дополнительного указания 25 % раствор кислоты хлористоводородной используется при изготовлении раствора № 2 по Демьяновичу. При расчетах кислоту хлористоводородную 25 % принимают за единицу:

Rp.: Sol. Acidihydrochlorici 6 % - 200 ml 12 ml
Da. Signa. Наружное. Раствор 200-12=188 ml
 по Демьяновичу.

Для изготовления раствора необходимо взять 188 мл воды очищенной и 12 мл кислоты хлористоводородной.

Если в аптеке отсутствует кислота хлористоводородная с концентрацией 24,8-25,2 %, лекарственную форму можно изготовить из кислоты разведенной. Берут ее в 3 раза больше, чем кислоты хлористоводородной.

$$12 \times 3 = 36 \text{ мл} \quad 200 \text{ мл} - 36 \text{ мл} = 164 \text{ мл воды очищенной}$$

При изготовлении раствора № 2 по Демьяновичу нельзя использовать рабочий раствор кислоты хлористоводородной разведенной, так как в прописи концентрация хлороводорода составляет 1,5%. Концентрация рабочего раствора 0,83 % неэффективна.

$$6 \text{ мл} - x \quad x = \frac{25,6 \cdot 6}{100} = 1,5\%$$

100 мл- 25

Растворы аммиака и кислоты уксусной изготавливают исходя из фактического содержания вещества в стандартном фармакопейном растворе. Для расчетов используют формулу разведения:

$$V = \frac{V_1 \cdot C_1}{C}$$

где V - объем стандартного фармакопейного раствора, мл; V_1 - требуемый объем изготавливаемого раствора, мл; C_1 - требуемая концентрация раствора, %; C - концентрация стандартного фармакопейного раствора, %.

Rp.: Ammonii caustici 6 % - 200 ml 120 мл
Da. Signa. Для вдыхания. 200-120=80 мл воды
 $x = \frac{6 \cdot 200}{10} = 120 \text{ мл}$

К 80 мл воды очищенной необходимо прибавить 120 мл раствора аммиака 10 %.

Rp.: Sol. Acidiacetici 20 % - 200 ml
Da. Signa. Наружное. Для протирания ног.

$$X = \frac{200 \cdot 20}{98} = 40,8 \text{ г}$$

Количество воды: $200 - 40,8 = 160,2$ мл

Если в рецепте не обозначена концентрация раствора аммиака или кислоты уксусной, используют разведенные растворы. По рецепту

Rp.: Sol. Acidi acetici 15 ml

Aquae purificatae ad 100 ml

Misce. Da. Signa. Наружное. Для протирания ног.

для изготовления лекарственной формы берут 100 мл воды очищенной и 15 мл кислоты уксусной 30 %.

При изготовлении растворов III группы обращают внимание, под каким названием выписан стандартный раствор. Если стандартная жидкость выписана под условным названием, при расчете ее принимают за единицу (как при разведении растворов I группы). По рецепту

Rp.: Sol. Perhydroli 2 % - 200 ml

Da. Signa. Наружное. Для обработки десен.

отмеривают 94 мл воды очищенной, отвешивают 6 г раствора водорода пероксида 30 %, поскольку в соответствии Государственной фармакопеей Республики Беларусь пергидроль дозируют по массе, перемешивают.

Если раствор III группы выписан под химическим названием, при расчетах исходят из фактического содержания вещества в растворе, то есть расчет ведут, как и для растворов II группы. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxidi 5 % - 30 ml

Da. Signa. Наружное. Для остановки кровотечения.

по формуле рассчитывают количество раствора $X = \frac{5 \cdot 30}{31} = 4,9 \text{ мл}$ и к

нему прибавляют до 30 мл воды очищенной. Кроме пергидроля, есть еще один фармакопейный раствор водорода пероксида – 3 %. Если в рецепте концентрация водорода пероксида не обозначена, всегда используют 3 %. По рецепту

Rp.: Formalini 5,0

Aquae purificatae 50 ml

Da. Signa. Наружное. Для протирания обуви.

Для изготовления лекарственной формы смешивают 50 мл воды очищенной и 5 мл формалина (раствора формальдегида 35 %). По рецепту

Rp.: Sol. Formaldehydi 5% - 100 ml

Da. Signa. Наружное.

по формуле рассчитывают количество раствора $X = \frac{100 \cdot 5}{35} = 14,3 \text{ мл}$ и к нему

прибавляют $V_{\text{воды}} = 100 - 14,3 = 85,7 \text{ мл}$ воды очищенной.

Формалин может поступать в аптеку с пониженным содержанием формальдегида, например, 25 %. В этом случае объем его рассчитывают

по формуле $X = \frac{100 \cdot 5}{25} = 20 \text{ мл}$ и к нему прибавляют $V_{\text{воды}} = 100 - 20 = 80 \text{ мл}$ воды очищенной.

Если стандартный раствор выписан под условным названием, его количество рассчитывается с помощью *поправочного коэффициента*, который показывает отношение фармакопейной концентрации к истинной. Первоначально рассчитывается количество лекарственного средства с установленной фармакопейной концентрацией. По рецепту

Rp.: Sol. Formalini 5 % - 50 ml

Da. Signa. Наружное.

для изготовления лекарственной формы необходимо взять 2,5 мл формалина с концентрацией формальдегида 35 %. С учетом поправочного коэффициента, рассчитанного по формуле $K = \frac{35}{25} = 1,4$, формальдегида необходимо взять $2,5 \times 1,4 = 3,5 \text{ мл}$ и добавить $V_{\text{воды}} = 50 - 3,5 = 46,5 \text{ мл}$ воды очищенной.

Если концентрация в прописи рецепта или требования не указана, то отпускают 35% раствор формальдегида, то есть формалин.

Технология неводных растворов.

Кроме водных растворов, в медицинской практике широко используют спиртовые, глицериновые, масляные и другие растворы. То есть, растворы на неводных растворителях. Чаще всего их применяют в качестве лекарственных средств для наружного применения.

Неводные растворы разделяют на:

- ✓ неводные растворы на летучих растворителях;
- ✓ неводные растворы на нелетучих растворителях;
- ✓ неводные растворы на комбинированных растворителях.

К летучим растворителям относятся спирт этиловый, хлороформ, эфир диэтиловый, бензин, скипидар.

При изготовлении неводных растворов на летучих растворителях в отдельную группу выделяют спиртовые растворы. Это связано с особенностями разведения и дозирования спиртаэтилового.

Спирт этиловый (*Spiritus aethylicus* – C_2H_5OH) – прозрачная бесцветная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, легко воспламеняется. Температура кипения 95% спиртаэтилового – $78,4^\circ\text{C}$, плотность – 0,78927. В аптеки поступает спирт в концентрации 95–96,9%. В фармацевтической практике, на производстве спирт используется как растворитель и как экстрагент. Он хорошо растворяет йод, эфирные масла, органические кислоты, алкалоиды и др. Хороший экстрагент при получении различных галеновых средств. Спирт этиловый хорошо смешивается с органическими растворителями (хлороформ, эфир диэтиловый, глицерин и др.) и водой. В смеси с

водой 70:30 обладает отличными бактерицидными и бактериостатическими свойствами. LD₅₀ спирта этилового составляет 50 г для взрослого человека.

В аптеку, как правило, поступает спирт этиловый с содержанием в нем безводного спирта свыше 96 % (96,1 %, 96,2 %, 96,3 % и т.д.). Далее крепкий спирт этиловый разбавляют водой до нужной концентрации. При этом необходимо помнить, что при смешивании спирта с водой наблюдается явление **контракции** (сжатия) - уменьшение объема смеси по сравнению с суммой объемов исходных жидкостей. Одновременно выделяется тепло, температура смеси повышается.

Наиболее часто выписывают в рецептах спирт этиловый 40 %, 70 %, 90 %. Для изготовления спирта концентрации от 30 до 95 % из 96,6 % рекомендуется использовать таблицы Государственной фармакопеи Республики Беларусь, указывающие в целых числах объемные (мл) количества спирта этилового различной концентрации при 20°C и воды очищенной, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта этилового крепостью 30-95 %. В Государственной фармакопеи Республики Беларусь II издания имеется и ряд других алкоголеметрических таблиц (Приложение 1).

Таблица 1 дает соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе.

Таблица 2 указывает в целых числах весовые (в граммах) количества воды и спирта этилового различной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 кг спирта этилового крепостью 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 92 %.

Например, чтобы получить 1 кг 30 % спирта этилового, надо смешать 262,0 г спирта этилового 96 % и 738,0 г воды.

Если надо получить 5 кг 30 % спирта этилового, то 96 % спирта этилового надо взять:

$$262,0 \times 5 = 1,310 \text{ кг, а воды } 738,0 \times 5 = 3,690 \text{ кг.}$$

Для получения 200,0 г 30 % спирта этилового надо взять 96 % спирта 52,4.

262,0 - 1000,0	воды - 147,6 мл
х - 200,0	х-200,0.

Таблицы 3, 4, 5, 6 служат для разведения спирта этилового по объему.

Таблицы 3, 4, 5 аналогичны таблице 2. В них указывается, сколько миллилитров спирта этилового 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35 % и сколько миллилитров воды надо смешать, чтобы получить 1 л 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 %.

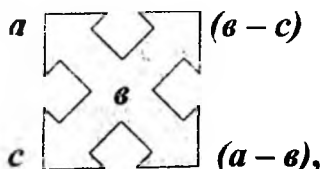
Таблицы даны с учетом контракции. Например: надо получить 1 л 30 % спирта из 95 %. По таблице 3 приложения находим: спирта 95 % 316 мл, воды 707 мл.

Таблица 6 показывает, сколько объемов воды надо добавить к 1 л спирта этилового 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 и 95 %, чтобы получить спирт 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 и 90 %.

Например, надо получить 30 % спирт из 95 %. Для этого к 1 л 95 % надо добавить 2239 мл воды.

Тем не менее, все имеющиеся таблицы не могут исчерпать всего многообразия случаев с расчетами по изготовлению водно-спиртовых растворов различной концентрации. Поэтому, иногда пользуются расчетами по правилу смешения и по формуле.

Проведение расчетов по правилу смешения осуществляют по следующей схеме:



где a - содержание спирта этилового (по объему) в исходном водно-спиртовом растворе; v - содержание спирта этилового (по объему) в водно-спиртовом растворе требуемой концентрации; c - наименьшая концентрация раствора; $(v-c)$ - количество раствора большей концентрации; $(a-v)$ - количество раствора меньшей концентрации.

Расчет необходимой концентрации спирта этилового проводят по формуле:

$$X = D \frac{B}{A}$$

где X - необходимое количество (по объему) исходного водно-спиртового раствора; P - требуемое количество (по объему) водно-спиртового раствора желаемой концентрации; B - содержание спирта этилового (по объему) в водно-спиртовом растворе, который необходимо изготовить; A - содержание спирта этилового (по объему) в исходном водно-спиртовом растворе.

По формуле можно производить расчеты в объемных или весовых процентах. Главное требование - все показатели должны быть выражены в единой системе измерений.

При разведении спирта этилового нужно учитывать явление *контракции*, то есть следует объем доводить при нормальной температуре.

Концентрацию спирта этилового можно определить по плотности или по методике ГФ РБ с помощью пикнометра. Плотность рассчитывают по формуле:

$$\rho_{20^\circ} = \frac{(m_2 - m) \times 0,99823}{m_1 - m} + 0,0012,$$

где ρ_{20° - плотность в г/см³ при 20°C; m - масса пустого пикнометра, г; m_1 - масса воды очищенной с пикнометром, г; m_2 - масса спиртоводного

раствора с пикнометром, г; 0,99823- плотность воды при 20 °С; 0,0012 - плотность воздуха при 20°С и барометрическом давлении (1013 гПа = 760 мм. рт. ст.). Рассчитанное значение плотности используют для определения крепости спирта по алкаголеметрической таблице ГФ РБ.

Взятое для изготовления лекарственного средства количество спирта этилового указывается на обороте рецепта или требования в граммах. Для этого по специальной таблице объем использованного растворителя указанной в рецепте концентрации переводят в граммы спирта этилового поступившей в аптеку концентрации.

Хлороформ – *Chloroformium* (трихлорметан - CHCl_3) - бесцветная, прозрачная, подвижная жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. Хорошо растворим в органических растворителях: этаноле, эфире, жирных маслах, но мало растворим в воде и не смешивается с глицерином. В хлороформе хорошо растворяются фармацевтические субстанции, нерастворимые или мало растворимые в воде: бензойная кислота, камфора, левомицетин, ментол и другие. Хлороформ обладает наркотическими и дезинфицирующими свойствами, относится к списку «Б». В неводных растворах хлороформ обычно прописывают в комбинации с каким-либо основным растворителем: спиртом этиловым, жирными маслами. Дозируют хлороформ по массе. Хранят в хорошо закупоренных емкостях, в прохладном защищенном от света месте.

Эфир – *Aether* (эфир диэтиловый $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$) - бесцветная, прозрачная, воспламеняющаяся летучая жидкость со своеобразным запахом и жгучим вкусом. Хорошо смешивается со спиртом этиловым, жирными и эфирными маслами, растворим в 12 частях воды. По растворяющей способности сопоставим с хлороформом. Эфир диэтиловый оказывает наркотическое действие, относится к списку «Б».

В неводных растворах используется довольно редко и только в комбинации с другими растворителями, дозируют его по массе. Хранят эфир диэтиловый в хорошо закупоренных емкостях в прохладном и защищенном от света месте, вдали от огня.

При изготовлении растворов с применением указанных растворителей необходимо учитывать возможность значительных потерь растворителя и увеличение в связи этим концентрации раствора. Во избежание потерь изготовление неводных растворов необходимо производить быстро. Нежелательны такие стадии и операции, как нагревание, фильтрование или процеживание. Особенно велики потери при процеживании эфира диэтилового. Процеживание указанных растворов производят лишь в самом крайнем случае. При этом используют маленький комочек ваты, воронку прикрывают пластинкой или часовым стеклом.

К нелетучим растворителям относят: глицерин, жирные масла, масло вазелиновое, димексид, макроголы (полиэтиленоксиды), эсилон-4, эсилон-5. **Глицерин** - (*Glyceroli* $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$)- бесцветная сиропообразная жидкость сладкого вкуса без запаха. В фармацевтической практике применяют не абсолютный глицерин, а 85 % водный раствор с плотно-

стью 1,223-1,233, так как безводный глицерин очень гигроскопичен и обладает раздражающими свойствами. Глицерин во всех соотношениях смешивается с водой, почти не растворяется в эфире и жирных маслах. В глицерине легко растворяются: борная кислота, натрия тетраборат, натрия гидрокарбонат и другие субстанции.

Масла жирные – *Olea pinguis* – смесь триглицеридов высших жирных кислот. Прозрачные, обычно более или менее окрашенные маслянистые жидкости без запаха или со слабым характерным запахом. Получают прессованием из семян и плодов. В аптечной практике использовали масла: миндальное – *Oleum Amygdalarum*, персиковое – *Oleum Persicorum*, абрикосовое – *Oleum Armeniaceae*, оливковое – *Oleum Olivarum*. В Государственную фармакопею Республики Беларусь включена статья на подсолнечное масло рафинированное – *Helianthi annui oleum raffinatum*.

Качество масла регламентируется Государственной фармакопеей Республики Беларусь по: величине относительной плотности, кислотному числу, перекисному (пероксидному) числу, содержанию неомыляемых веществ, щелочных примесей и др.

Подсолнечное масло не смешивается с водой и спиртом этиловым, легкорастворимо в эфире диэтиловом и хлороформе. Широко применяется в качестве растворителя неполярных и малополярных субстанций: камфоры, ментола, кислоты бензойной, фенола, тимола и некоторых витаминов.

Парафин жидкий (вазелиновое масло) – *Parafinum liquidum* (*Oleum Vaselini*) – продукт переработки нефти, представляет собой смесь предельных углеводородов от C_4H_{10} до $C_{15}H_{32}$. Бесцветная прозрачная маслянистая жидкость без вкуса и запаха. Масло вазелиновое характеризуется большой химической инертностью, не растворимо в воде и спирте этиловом, но смешивается во всех отношениях с эфиром диэтиловым, хлороформом, маслами растительными, кроме касторового. По растворяющей способности масло вазелиновое сопоставимо с маслами растительными. Однако многие субстанции растворяются в нем значительно хуже, чем в маслах растительных. Через кожу и слизистые оболочки масло вазелиновое не всасывается и замедляет резорбцию лекарственных средств. Кроме того, при нанесении на кожу масла вазелинового, оно в значительной мере препятствует ее газо- и теплообмену, что при воспалительных процессах нежелательно.

Диметилсульфоксид (димексид) – *Dimethylsulfoxidum* (*Dimexidum*) – $SO_4(CH_3)_2$ – сероорганическое соединение, производное оксида серы (IV), в молекуле которого один атом кислорода замещен двумя метильными группами. Бесцветная прозрачная жидкость или бесцветные кристаллы со специфическим запахом, очень гигроскопичен. Димексид хорошо смешивается со спиртом этиловым, ацетоном, глицерином, хлороформом, эфиром диэтиловым, маслом касторовым. С водой смешивается во всех пропорциях, в соотношении 2:1 образует с

водой гидрат, что сопровождается значительным выделением тепла. В димексиде легко растворяются субстанции различной химической природы. Димексид обладает высокой растворяющей способностью, а также быстро проникает через поврежденные ткани, проводя с собой лекарственные средства. Кроме того, димексид оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, обладает антимикробной активностью.

Макрогалы или полиэтиленоксиды, а также **эpsilon-4 и epsilon-5** подробно рассматривались в теме раздела «Вспомогательные вещества».

Технологическая схема изготовления неводных растворов практически состоит из тех же технологических этапов, что и водных. Однако есть и целый ряд существенных отличий:

- ✓ неводные растворы, за исключением спиртовых, готовят по массе, то есть, и сухую фармацевтическую субстанцию, и растворитель отвешивают.

- ✓ при изготовлении неводных растворов в большинстве случаев отсутствует стадия процеживания. По этой причине неводные растворы готовят не в подставке, а в отпускном контейнере.

- ✓ контейнер должен быть сухим, так как: жирные и вазелиновое масла не смешиваются с водой; при смешивании с водой происходит изменение концентрации спирта этилового и глицерина, что может повлечь за собой ухудшение растворимости лекарственных средств.

- ✓ первым в отпускной контейнер помещают растворяемую фармацевтическую субстанцию. Рыхлые, объемные субстанции вносят в контейнер с помощью воронки. Затем добавляют растворитель. При обратном порядке смешивания будут большие потери сухих фармацевтических субстанций. При использовании вязких растворителей внесение сухого порошка в контейнер через его узкое горлышко может оказаться совсем невозможным.

При изготовлении растворов на спирте этиловом учитывают, что выписанное в рецепте количество спирта этилового соответствует объемным единицам измерения. Если концентрация спирта этилового в рецепте не обозначена, то применяют 90 % спирт этиловый. Исключения составляют стандартные спиртовые растворы, перечень которых приводит Государственная фармакопея Республики Беларусь.

Изготовление спиртовых растворов в целом отличается от водных. Так, при изготовлении лекарственных средств спирт этиловый дозируют по объему не уменьшая объем, указанный в рецепте или требовании, на количество его увеличения при растворении субстанций. Исключения составляют стандартные спиртовые растворы. Общий объем учитывают при контроле качества лекарственного средства. Изменение объема при растворении веществ, учитываемое при контроле, рассчитывают, используя КУО фармацевтических субстанций.

При растворении фармацевтических субстанций в спирте с концентрацией до 70 % (об/об) раствор нагревают только в случае необходимости и с соблюдением мер предосторожности. При использовании спирта с концентрацией выше 70 % (об/об) нагревание растворов не допускается.

Растворы, содержащие летучие вещества нагревают при температуре не более 40-45°C, но не нагревают жидкости, содержащие эфир диэтиловый и его смеси со спиртом этиловым. Например, по рецепту

Rp.: Acidi borici 0,3

Spiritus aethylici 70 % - 10 ml

Misce. Da. Signa. По 3 капли в правое ухо 3 раза в день.

в чистый сухой отпусковой контейнер с хорошо подобранной пробкой всыпают 0,3 г кислоты борной, отмеривают 10 мл 70 % спирта этилового и прибавляют в контейнер. Плотно закупоривают, взбалтывают, оформляют для реализации этикеткой «Наружное» и сигнатурой.

Спирт этиловый находится в аптеке на предметно-количественном учете. Поэтому рецепт остается в аптеке, пациенту взамен выдается сигнатура. Спирт этиловый учитывают в аптеке по массе в пересчете на спирт этиловый той концентрации, которая есть в аптеке. Для учета спирта Государственная фармакопея Республики Беларусь приводит алкоголеметрические таблицы.

Нормы единовременной реализации спирта этилового для лекарственных средств, изготовленных в аптеке, или при его реализации в чистом виде регламентированы *Постановлением МЗ РБ от 31 октября 2008 г. № 181 «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 и от 31 октября 2007 г. № 99»* (табл. 9).

Таблица 9- Нормы единовременной реализации спирта этилового для лекарственных средств, изготовленных в аптеке, или при его реализации в чистом виде (из Постановления МЗ РБ № 181 от 31.10. 2008 г.).

Способ применения этилового спирта, указанный в рецепте врача	Количество спирта этилового в граммах и миллилитрах, разрешенное к выписке в одном рецепте врача
Спирт этиловый для изготовления лекарственных средств в аптеке в смеси с другими лекарственными средствами	100 граммов в расчете на 96 % спирт этиловый
Спирт этиловый в чистом виде с указанием в рецепте врача следующих способов применения: ✓ для наложения компрессов ✓ для обработки кожи	100 миллилитров (спирт этиловый различной концентрации) 100 миллилитров (70 % спирт этиловый)

При раздельном выписывании фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в прописи рецепта (требовании) общую массу

жидкого лекарственного средства определяют суммированием масс всех компонентов входящих в пропись.

Rp.: Phenoli 0,1

Olei Helinhti 10,0

Misce. Da. Signa. Ушные капли.

Общая масса жидкого лекарственного средства равно сумме фенола и массы масла подсолнечного и составляет 10,1 г.

Общая масса жидкого лекарственного средства может быть указана в прописи рецепта (требовании), например «ad 200,0», « - 200,0», «1:20 - 200,0». Например, в рецепте

Rp.: Natrii tetraboratis 20,0

Glyceroli ad 80,0

Misce. Da. Signa. Для смазывания десен.

общая масса жидкого лекарственного средства обозначена и составляет 80,0 г.

Нелетучие растворители обладают значительной вязкостью. Диффузия и растворение в этих средах протекают медленно. Поэтому для ускорения процесса растворения неводные растворы на нелетучих растворителях подогревают на водяной бане. Из-за высокой вязкости растворителей будут большие потери растворов при перемешиваниях и особенно при процеживании. Такие растворы процеживают крайне редко, используя для этого сухой фильтрующий материал (вата, марля и другие), который подбирают с учетом вязкости и летучести растворителя, соблюдая меры предосторожности для снижения потерь, связанных с испарением. Так, в соответствии с рецептом,

Rp.: Natrii tetraboratis 2,5 2,5

Glyceroli ad 15,0 12,5 m = 15,0

Misce. Da. Signa. Для смазывания десен.

в сухой отпускной контейнер помещают 2,5 г натрия тетрабората. Стекланный контейнер тарируют и отвешивают 12,5 г глицерина. Плотно укупоривают. Подогревают на водяной бане при $t=50-60^{\circ}\text{C}$ до полного растворения порошка. Этикетка «Наружное».

Глицериновые растворы кислоты борной и натрия тетрабората в результате образования кислоты глицеринборной имеют кислую реакцию среды. Для нейтрализации кислоты в растворе может быть прописан натрия гидрокарбонат. Добавляют его к раствору в последнюю очередь небольшими порциями, так как реакция нейтрализации идет бурно, может происходить разбрызгивание раствора.

Достаточно часто в рецептуре аптек встречается глицериновый раствор йода и йодида калия (*раствор Люголя на глицерине*). Например,

Rp.: Iodi 3,0

Kalii iodidi 6,0

Glyceroli 100,0

Misce. Da. Signa. Для смазывания тампонов при вульвовагините.

Существует три способа изготовления глицериновых растворов Люголя. Первый способ рационален, если готовят большое количество раствора. При незначительных количествах раствора слишком велики потери. Растворимость йода в глицерине 1:200, калия йодида - 1:2,5. Отвешивают глицерин 85 % в отпускной контейнер. В ступке под пестиком в 15,0 г глицерина растворяют 6,0 г калия йодида, в концентрированном растворе растворяют йод. Добавляют по частям глицерин, перемешивают в ступке и переливают в отпускной контейнер.

В соответствии со вторым способом, в сухой контейнер через воронку горкой насыпают йод. Сверху настилают калия йодид. Контейнер тарируют и отвешивают глицерин, плотно укупоривают, не взбалтывая и не перемешивая содержимое. Помещают на водяную баню. На границе раздела растворитель - сухое вещество образуется концентрированный раствор калия йодида в глицерине. В нем растворяется йод.

Третий способ - наиболее часто применяют в аптечной практике. Для растворения калия йодида используют воду очищенную, учитывая, что вода и глицерин смешиваются друг с другом в любых соотношениях. Растворимость калия йодида в воде 1:0,75, обычно используют равное количество воды. Так как неводные растворы готовят по массе, уменьшают количество глицерина на количество взятой воды. В отпускной контейнер в 6 мл воды очищенной растворяют 6,0 г калия йодида. К полученному концентрированному раствору добавляют 3,0 г йода. После его растворения контейнер тарируют и отвешивают 100-6 = 94 г глицерина. Используют контейнер оранжевого стекла. Этикетка «Наружное».

В рецептуре аптек также встречаются неводные растворы фенола. При изготовлении масляных растворов используют только чистый фенол. Фенол жидкий не смешивается с маслом. Так как фенол - пахучая субстанция, меняют порядок смешивания компонентов. Например, по рецепту

Rp.: Phenoli 0,2

Olei Helinths 10,0

Misce. Da. Signa. Ушные капли.

вначале в сухой старированный контейнер отвешивают 10,0 г подсолнечного масла. Затем на кружочек пергаментной бумаги отвешивают 0,2 г фенола. Фенол нельзя трогать руками - вызывает сильные ожоги, поэтому используют пинцет, который потом тщательно моют водой очищенной. Фенол вносят в контейнер, плотно укупоривают и нагревают на водяной бане до полного растворения фенола. При концентрации растворов фенола выше 5 % лекарственные формы реализуют с этикеткой «Обращаться осторожно».

Необходимо помнить, что фенол не растворим в вазелиновом масле, а из растительных - в касторовом. Можно добиться кажущегося растворения при нагревании, но при понижении температуры кристаллы фенола выпадут в осадок. При закапывании в ухо может быть пер-

форация барабанной перепонки. При изготовлении глицериновых растворов фенола можно использовать и фенол чистый, и фенол жидкий (последнего берут на 10% больше).

В технологии неводных растворов на комбинированных растворителях учитывают растворимость веществ в соответствующих растворителях, а также вязкость и летучесть самих растворителей. В соответствии со свойствами выбирают рациональную технологию лекарственной формы. Так, по рецепту

Rp.: Resorcini

Acidi salicylici aa 3,0

Aetheris 30,0

Sol. Acidi borici 3 %

Spiritus aethylici 70 % ana 50 ml

Misce. Da. Signa. Протирать кожу лица утром и вечером.

сравним растворимость прописанных субстанций: резорцин очень легко растворим и в воде, и в спирте этиловом, а кислота салициловая мало растворима в воде (1:500), но легко растворима в 70 % спирте этиловом (1:5,5). Эти субстанции необходимо растворять в спирте этиловом. Кислота борная имеет растворимость в спирте этиловом 1:25, в холодной воде 1:25, а в кипящей - 1:3. Значит лучше растворять в горячей воде. Спирт этиловый и особенно эфир диэтиловый летучи, поэтому вначале готовится водный раствор, затем спиртовой, затем добавляют эфир диэтиловый.

Таким образом, в подставке в 49 мл горячей воды растворяют 1,5 г кислоты борной, охлаждают, доводят объем раствора до 50 мл и процеживают в отпускной контейнер. В другую подставку помещают по 3,0 г резорцина и кислоты салициловой и растворяют в 50 мл 70 % спирта этилового. Приливают в отпускной контейнер. Контейнер тарируют и отвешивают 30,0 г эфира диэтилового. Этикетка «Наружное». Сигнатура.. На обратной стороне рецепта делают отметку:

50 мл 70 % = 29,31 г 96,3 %.

К неводным растворам относят также и эвтектические сплавы. Они образуются в результате взаиморастворения нескольких твердых субстанций, обладающих низкой температурой плавления. Температура плавления смеси будет ниже температуры плавления любого из компонентов. В соответствии с рецептом,

Rp.: Mentholi 1,0

Camphorae

Chlorali hydrati aa 1,5

Misce. Da. Signa. Зубные капли.

прописанные фармацевтические субстанции отвешивают в сухой контейнер для реализации, плотно укупоривают и помещают на водяную баню ($t = -40^{\circ}\text{C}$) до полного растворения. Этикетки «Наружное», «Перед употреблением взбалтывать».

При изготовлении неводных растворов на летучих растворителях необходимо помнить, что крепкий спирт этиловый, эфир диэтиловый бензин крайне огнеопасны и соблюдать меры предосторожности при работе с ними.

Спирт этиловый должен храниться в чистых бидонах или стеклянных контейнерах, хорошо закупоренных, в прохладном месте, вдали от огня. Во избежание повреждения стеклянных контейнеров последние помещаются в специальные ящики, деревянные обрешетки или корзины. *Хлороформ* хранят в хорошо закупоренных емкостях, в прохладном защищенном от света месте. *Эфир диэтиловый* хранят в хорошо закупоренных емкостях в прохладном и защищенном от света месте, вдали от огня. *Растворы глицерина* в концентрации 25% и выше не подвергаются микробной контаминации, более разбавленные растворы являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. В виду высокой гигроскопичности глицерин хранят в хорошо закупоренных емкостях. *Масло подсолнечное* безвредно, фармакологически индифферентно, но обладает невысокой химической стабильностью. Присутствие в его составе ненасыщенных жирных кислот является причиной прогоркания растительного масла. При этом в результате окисления и гидролиза жиров образуются пероксидные соединения, альдегиды и другие продукты. Масло приобретает неприятный вкус и запах. Свет, кислород воздуха, а также влага и различные микроорганизмы усиливают эти процессы. Поэтому масло подсолнечное следует хранить в хорошо закрытых, наполненных доверху емкостях в прохладном, защищенном от света месте. *Масло вазелиновое* хранят в закрытых емкостях в защищенном от света месте. *Димексид* хранят в плотно закрытых емкостях в защищенном от света месте.

Растворы высокомолекулярных соединений.

Высокомолекулярные соединения (ВМС) можно использовать в технологии лекарственных форм в качестве лекарственных средств (раствор желатина, крахмальный клейстер) и вспомогательных веществ (загустители, пленкообразователи, пролонгаторы).

ВМС (полимеры) в зависимости от сродства к растворителю способны образовывать как истинные растворы, так и коллоидные растворы. *Истинный раствор ВМС* - гомогенная, термодинамически устойчивая система, образованная путем ассоциации молекул полимера и растворителя в сольватированные группы. *Коллоидный раствор ВМС* - система с предельно высокой дисперсностью при условии сохранения поверхности раздела между дисперсионной средой и дисперсной фазой.

Особенностью ВМС является наличие 2 типов связей:

- ✓ химические (прочные устойчивые связи вдоль основной цепи);

✓ физические (слабые связи между цепями), которые обеспечивают специфические свойства: набухание; пленкообразование; гелеобразование.

Способ изготовления растворов ВМС зависит от их свойств: являются они ограниченно или неограниченно набухающими субстанциями. Растворение неограниченно набухающих ВМС ничем не отличается от растворения низкомолекулярных соединений. Методики изготовления растворов ограниченно набухающих ВМС индивидуальны. Как правило, требуется выполнение дополнительных операций, обеспечивающих переход стадии набухания в стадию полного растворения (нагревание и перемешивание набухшего желатина или вливание суспензии крахмала в кипящую воду). Растворы ВМС процеживают через марлю.

Технология растворов ВМС в зависимости от строения их молекул.

К высокомолекулярным относятся субстанции, имеющие молекулярную массу от нескольких тысяч до миллиона и более. ВМС классифицируют *по источникам получения*:

- ✓ природные - белки, полисахариды;
- ✓ синтетические - поливиниловый спирт, поливинилпирролидон;
- ✓ полусинтетические - производные целлюлозы (метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза).

ВМС природного происхождения имеют свои *недостатки*, а именно:

- ✓ непостоянство состава,
- ✓ подверженность обсеменению микроорганизмами,
- ✓ из-за присутствия ферментов - способность вызывать гидролиз некоторых лекарственных средств.

ВМС классифицируют также *по применению* как *фармацевтические субстанции* (пепсин, трипсин, панкреатин) и *вспомогательные вещества*, используемые в производстве различных лекарственных форм - основы для мазей, пленкообразователи, стабилизаторы суспензий и эмульсий.

По способности к растворению различают ВМС *ограниченно набухающие* и ВМС *неограниченно набухающие*.

Классификация, предусматривающая *форму молекул* различают ВМС:

- ✓ со сферическими (изодиаметрическими) молекулами (гемоглобин, гликоген, пепсин, трипсин, панкреатин) - обычно это порошки, при растворении практически не набухающие. Их растворы обладают высокой вязкостью. Они подчиняются законам диффузии и осмотического давления Вант-Гоффа;

✓ с линейными (анизодиаметричными) молекулами, длина которых значительно больше поперечника (длина молекулы целлюлозы 400-500 нм, а поперечник - 0,3-0,5 нм). Растворы таких ВМС имеют сходство как с истинными растворами низкомолекулярных соединений, так и с коллоидными растворами. Как и истинные, растворы ВМС - гомогенные системы. Им свойственна обратимость. С коллоидными растворами растворы ВМС сближает неспособность к диализу, малая скорость диффузии, способность к светорассеянию (рис. 9).

Все ВМС нелетучи и не перегоняются с водяным паром, так как имеют большую молекулярную массу. По этой же причине ВМС весьма чувствительны к действию внешних факторов (разлагаются под действием кислорода, при нагревании размягчаются и не имеют определенной температуры кипения).

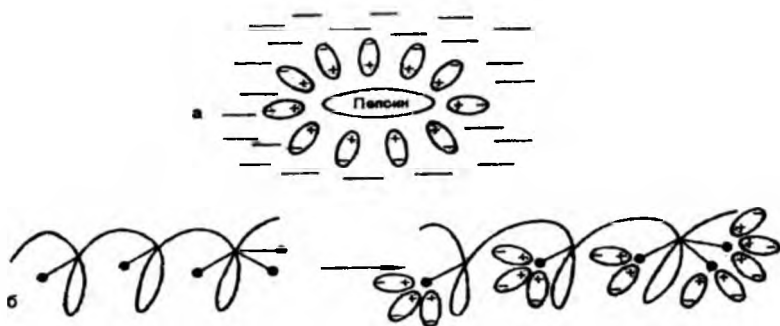


Рис. 9 - Растворение в воде ВМС со сферической (а) и линейной (б) формой молекул.

Наряду с природными ВМС широко применяют полусинтетические и синтетические, свойства которых подробно рассматривались в статье «Вспомогательные вещества» раздела 1:

- ✓ МЦ - метилцеллюлоза растворимая (*methylcellulosum solubile*);
- ✓ NaКМЦ- натрий-карбоксиметилцеллюлоза (*methylcellulosum-natrium*);
- ✓ поливинилпирролидон (*polyvinylpirrolidonum*);
- ✓ поливиниловый спирт (*polyvinolum*);
- ✓ макроголы (полиэтиленоксиды) - *Macrogolas (Polyaethilenoxida)*

Гигантские цепочкообразные молекулы ВМС неоднородны. Отдельные звенья состоят из атомных групп, имеющих полярный характер:

- ✓ COOH - группы могут удерживать 4 молекулы воды;
- ✓ COH - и CO - группы могут удерживать 3 молекулы воды;
- ✓ OH -группа может удерживать 2 молекулы воды.

Эти радикалы хорошо взаимодействуют с водой, как с полярной жидкостью - это гидрофильные группы. Кроме того, молекулы ВМС со-

держат неполярные (гидрофобные) радикалы (CH_3 , C_2H_5 и др.). Эти группы могут сольватироваться неполярными жидкостями (бензол, петролейный эфир). Таким образом, молекула ВМС дифильна. Однако в ней всегда значительно преобладают гидрофильные группы. Поэтому при соприкосновении с водой молекулы ВМС ведут себя как высоко гидрофильные субстанции. И чем больше в молекуле ВМС гидрофильных участков, тем лучше ее растворимость в воде.

Растворению ВМС предшествует набухание. Это явление характерно только для ВМС и никогда не наблюдается у низкомолекулярных соединений. Процесс набухания протекает в 2 стадии. На первой стадии молекулы низкомолекулярной жидкости-растворителя проникают в свободные пространства между макромолекулами ВМС. Полярные группы гидратируются, образуется мономолекулярный слой растворителя. Первая стадия характеризуется убылью свободной энергии и выделением тепла молекулами ВМС в больших количествах. Происходит значительное увеличение объема набухающего ВМС - в 10-15 раз. Это необходимо учитывать при подборе посуды для изготовления раствора.

Набухание ВМС может быть:

- ✓ **ограниченным** - процесс набухания ограниченно набухающих ВМС заканчивается образованием студня (желатин, производные целлюлозы при комнатной температуре; при нагревании желатина студень переходит в раствор).

- ✓ **неограниченным** - для неограниченно набухающих субстанций процесс набухания заканчивается растворением. Связь между молекулами ослабляется настолько, что они диффундируют в воду и образуется раствор. Так происходит процесс растворения ВМС сферической структуры. Изготовление таких растворов мало отличается от технологии изготовления растворов низкомолекулярных соединений.

На величину набухания оказывают влияние **следующие факторы:**

- ✓ **форма макромолекул ВМС** (с изодиаметрическими макромолекулами при растворении набухают незначительно, а с асимметрическими макромолекулами - при комнатной температуре только набухают);

- ✓ **температура** (для получения растворов желатина и крахмала необходимо повышение температуры, что способствует переходу нерастворимого при комнатной температуре студня в раствор, а для получения раствора метилцеллюлозы (МЦ) необходимо понижение температуры);

- ✓ **наличие в прописи электролитов и водоотнимающих субстанций**, представляющих собой фармацевтические субстанции (при этом величина набухания уменьшается);

степень измельченности ВМС (предварительное измельчение увеличивает скорость набухания).

К ВМС относится **пепсин** - протеолитический фермент, получаемый из слизистой оболочки желудка свиньи. Молекулярная масса 35000. Он легко растворяется в воде, образуя бесцветные, слегка опалесцирующие растворы слабокислой реакции. Протеолитическую ак-

тивность пепсин проявляет только в кислой среде. Оптимум активности наблюдается при pH 1,0-2,0. Поэтому в рецепте пепсин прописывается в концентрации 2, 4 и 6 % в сочетании с кислотой хлористоводородной. Кислота также стабилизирует пепсин (в неподкисленных и щелочных растворах пепсин очень быстро разрушается).

Пепсин свертывается при нагревании, осаждается крепким спиртом этиловым, солями тяжелых металлов, дубильными веществами. Инактивируется пепсин под действием света. Разрушают его концентрированные кислоты. Поэтому при изготовлении микстур пепсина с кислотой хлористоводородной имеет значение порядок смешивания компонентов прописи. Например, по рецепту

Rp.: Pepsini

Acidi Hydrochlorici 2 % – 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой лож-

ке 3 раза в день во время еды.

2,0	2,0
4 мл	1:10-40
196 мл	160 мл

сначала готовят подкисленную воду и растворяют в ней пепсин. Процеживают растворы пепсина в случае необходимости и только через рыхлый ватный тампон. Фильтровальная бумага адсорбирует значительное количество пепсина. Реализуют микстуры с пепсином в контейнерах оранжевого стекла с дополнительной этикеткой «Хранить в прохладном месте».

Сухие и густые экстракты, наряду с низкомолекулярными соединениями, содержат ВМС. Большинство экстрактов растворимо в воде с образованием темноокрашенных мутноватых растворов. При растворении экстрактов в подставке растворение задерживается. Густые экстракты образуют на дне сосуда концентрированные, очень вязкие, труднодиффундирующие растворы. Сухие порошки легко компактируются и тоже медленно растворяются в воде. Поэтому растворение густых и сухих экстрактов удобнее всего производить в ступке под пестиком при постепенном добавлении воды. В аптечной практике используются стандартизированные сухие экстракты-концентраты корня алтея и травы термопсиса.

Желатин получают путем частичного гидролиза коллагена, содержащегося в соединительной ткани кожи, хрящах, костях животных. Неизмельченный желатин представляет собой бесцветные или желтоватые просвечивающие листочки. Порошок имеет белый или желтоватый цвет. Молекулы желатина имеют нитевидное строение. Между сближенными сегментами молекул образуются сшивающиеся водородные мостики. Получается единая непрерывная сетка. Поэтому в присутствии воды при температуре ниже 22°C желатин ведет себя как ограниченно набухающий студень. Набухание сухого желатина сопровождается значительным поглощением воды. Первоначальный объем субстанции увеличивается при этом в 14 раз.

При нагревании сшивающие водородные мостики между молекулами желатина разрываются. Упругий желатиновый студень плавится и

превращается в раствор. Теплый желатиновый раствор смешивается в любых соотношениях с водой и глицерином.

При понижении температуры желатиновые растворы постепенно теряют текучесть и застудневают. Не превращаются в студень только растворы с концентрацией желатина менее 0,9 %. Плавление и застуднение желатинового студня может повторяться неограниченное число раз. В аптечной практике растворы желатина изготавливают при получении желатино-глицериновых мазей и суппозиториев. Водные желатиновые растворы используют для внутреннего и инъекционного применения для остановки кровотечений. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Gelatini 10 % – 200 ml

20,0

Da. Signa. Для клизмы.

20,0 г тонкоизмельченного желатина помещают в фарфоровую чашку, заливают 80 мл (4-кратное количество) воды очищенной и оставляют для набухания на 1,5-2 ч. Затем к набухшему желатину добавляют остальное количество воды очищенной и нагревают на водяной бане при температуре 40-50°C до полного растворения желатина, при необходимости раствор процеживают через двойной слой марли в отпускнуой контейнер.

Крахмал на холоду лишь слегка набухает, не образуя растворов. В горячей воде, набухая, крахмал образует слизистый раствор - *клейстер*. Фармакопейными являются пшеничный, кукурузный, рисовый и картофельный крахмал. Температура клейстеризации у различных крахмалов неодинакова (62-72°C). По химической структуре крахмал представляет собой сочетание двух полисахаридов - амилозы и аминопектина. Молекулы амилозы имеют нитевидное строение. Амилоза растворима в горячей воде и образует прозрачный раствор. При охлаждении раствора она выпадает в осадок. Амилопектин имеет разветвленные цепи. Его содержание в крахмале составляет 10-20 %. В горячей воде он сильно набухает, образуя при этом непрочные студни. В крахмальном клейстере амилопектин выполняет роль стабилизатора, удерживая молекулы амилозы в растворе.

При обработке горячей водой ненабухшего крахмала он склеивается в комки. Они очень плохо распределяются в воде. Поэтому вначале крахмал смешивают с холодной водой, затем обрабатывают кипящей.

Раствор (слизь) крахмала готовится 2 % концентрации, для чего 2,0 г крахмала взмучивают с 8 мл холодной воды очищенной. Полученную взвесь вливают в кипящую воду (воду нагревают до кипения на плитке). Кипятят 0,5-1 мин до просветления раствора. В случае необходимости процеживают через двойной слой марли, проверяют массу, и, в случае необходимости, доводят до 100,0 г.

Раствор крахмала быстро «стареет», выделяя студенистый осадок. Легко обсеменяется микроорганизмами. Поэтому лекарственную форму реализуют с предупредительными этикетками «Хранить в прохладном месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

При добавлении к растворам ВМС других веществ и под воздействием факторов внешней среды могут наблюдаться явления высаливания, коацервации, желатинирования, синерезис.

Высаливание - ухудшение растворимости ВМС при понижении температуры и добавлении электролитов. При высаливании главную роль играет гидратируемость ионов. По убывающей активности высаливающего действия анионы можно расположить в следующий ряд:

сульфат→цитрат→ацетат→хлорид→нитрат.

Из катионов значительным высаливающим действием обладают ионы натрия и калия. Высаливающим действием обладают также спирт этиловый и глицерин. Для предупреждения высаливающего действия указанных веществ их предварительно растворяют в воде и в виде водного раствора добавляют к раствору ВМС.

Коацервация - расслаивание системы на 2 слоя - концентрированный раствор ВМС в растворителе и разбавленный раствор ВМС в растворителе. Происходит под действием тех же факторов, что и высаливание.

Желатинирование (застудневание) - это переход раствора из свободнодисперсного состояния в связнодисперсное (гель). Переход сопровождается полной утратой текучести. Наблюдается при воздействии низких температур.

Синерезис - процесс застудневания самого геля, когда из студня выделяется вода.

При нагревании растворов систему можно восстановить, например, раствор желатина восстанавливает свою текучесть. В данном рецепте

Rp.: Mucilaginis Amyli 100,0

Chlorali hydrati 1,0

Natrii bromidi 2,0

Misce.Da. Signa. На 2 клизмы.

с раствором крахмала прописаны электролиты. Добавление их к раствору может привести к высаливанию. Раствор при этом мутнеет, меняется его вязкость. Во избежание явления высаливания электролиты предварительно растворяют в воде и в виде водного раствора приливают к раствору ВМС. Если концентрация электролита меньше 1%, высаливания не наблюдается.

Хлоралгидрат - субстанция списка «Б». Проверяют дозу. При нагревании он разлагается. Поэтому раствор хлоралгидрата и бромид натрия приливают к охлажденному раствору ВМС. 2,0 г крахмала взмучивают с 8 мл холодной воды очищенной. 45 мл воды ставят на плитку, доводят до кипения. Вливают взвесь крахмала, кипятят до просветления, охлаждают. В 45 мл воды растворяют 1,0 г хлоралгидрата и 2,0 г натрия бромид, процеживают в раствор крахмала. Реализуют в контейнере оранжевого стекла, так как хлоралгидрат и крахмал - светочувствительные субстанции.

Технология коллоидных растворов в зависимости от состава мицелл.

Коллоидные растворы (от гр. *kolia* - клей и *eidos* - вид) - термодинамически неустойчивые системы, стабилизированные физическим взаимодействием молекул вещества, полимера и растворителя на границе раздела фаз. Коллоидные растворы обычно называют *золями* - это жидкая лекарственная форма, представляющая собой ультрамикрорегетогенную систему, структурной единицей которой являются мицеллы. Размер частиц находится в пределах 1-100 нм (0,1 мкм). С точки зрения дисперсологической классификации, коллоидный раствор - это свободнодисперсная система с жидкой дисперсионной средой, дисперсной фазой которой являются мицеллы. Мицелла представляет собой агрегат атомов и молекул, отделенных от жидкости физической поверхностью раздела. В состав мицеллы входят: ядро кристаллической структуры или аморфного строения, двойной электрический слой из гидратированных ионов, диффузная часть двойного слоя, состоящего из противоионов. На поверхности ядра прочно адсорбированы ионы, которые определяют характер заряда частицы (потенциалопределяющие ионы). За слоем потенциалопределяющих адсорбированных ионов следует слой противоионов, который составляет адсорбционную оболочку (среду) мицеллы. Ядро с адсорбционной оболочкой называется коллоидной частицей или гранулой, потому что имеет конкретную физическую поверхность и обеспечивает гетерогенность коллоидных растворов. Остальное количество противоионов располагается во внешней части мицеллы. Эти противоионы способны диффундировать в дисперсионную среду, образуя диффузионную оболочку-сферу. В целом мицелла электронейтральна, хотя гранула всегда имеет заряд.

В фармацевтической практике используются 2 группы защищенных коллоидов – гидрофильные и гидрофобные. Существуют коллоидные растворы, содержащие гидрофильный слой молекул водорастворимого полимера, который «защищает» гидрофобную систему от дестабилизирующего влияния электролитов. Это обеспечивает агрегативную и седиментационную устойчивость. Такие системы называют «защищенными коллоидами». В качестве защитных полимеров чаще всего используют белки (желатин, яичный альбумин), синтетические полимеры (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт).

Следовательно, защищенные коллоиды – сложные системы, содержащие собственно коллоидный компонент и ВМС, обладающий поверхностно-активными свойствами. Благодаря ВМС поверхность коллоидно-растворимого компонента гидрофилизуется. Механизм данного процесса заключается в адсорбции ВМС на более крупных частицах коллоидно-растворимого вещества.

Защищенные коллоиды способны неограниченно набухать и самопроизвольно превращаться в растворы. Коллоиды не проходят через диализирующую мембрану.

Особенности коллоидных растворов:

- ✓ ультрамикрорегетерогенность;
- ✓ агрегативная и термодинамическая неустойчивость;
- ✓ необратимость происходящих процессов;
- ✓ при хранении изменяют свойства - «стареют»;
- ✓ практически отсутствует осмотическое давление;
- ✓ броуновское движение выражено слабо;
- ✓ способность к светорассеянию, опалисцируют не только при боковом освещении, но и в проходящем свете, дают конус Тиндаля.

Кинетическая (седиментационная) устойчивость - это способность частиц дисперсной фазы находиться во взвешенном состоянии, то есть не оседать под действием силы тяжести. Скорость оседания описывается формулой Стокса:

$$V = \frac{2r^2(d_m - d_s) \cdot g}{9\eta}$$

В свою очередь, устойчивость - это величина обратно пропорциональная скорости оседания, определяемая по формуле:

$$U = \frac{1}{V}$$

где V - скорость оседания частиц; U - устойчивость; r - радиус частиц; d_m - плотность фазы; d_s - плотность среды; g - ускорение свободного падения; η - вязкость среды.

Из формулы Стокса следует, что скорость оседания частиц снижается, если:

- ✓ разница плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды минимальна (однако, в условиях аптеки этот фактор изменить невозможно, так как и среда, и фаза обозначены прописью рецепта);
- ✓ вязкость дисперсионной среды увеличивается (для этого целесообразно вводить в пропись субстанции с высокой вязкостью - глицерин, сироп сахарный);
- ✓ размер частиц дисперсной фазы уменьшается (к тому же, при этом наблюдается максимальный терапевтический эффект).

Уменьшение размера частиц приводит к увеличению суммарной поверхности и, следовательно, увеличивается свободная поверхностная энергия:

$$\Delta F = \Delta S \times \sigma,$$

где ΔF - изменение свободной поверхностной энергии; ΔS - изменение суммарной поверхности; σ - поверхностное натяжение.

Из формулы следует, что чем больше поверхность раздела между фазами, тем больше ее избыточная поверхностная энергия. Согласно II закона термодинамики такая система становится термодинамически не-

устойчивой и будет стремиться самопроизвольно перейти в устойчивое состояние путем уменьшения запаса свободной поверхностной энергии. Это возможно или за счет уменьшения величины поверхности (S), или за счет уменьшения поверхностного натяжения (σ). Если понижение запаса свободной поверхностной энергии пойдет за счет уменьшения суммарной поверхности – это выразится в слипании частиц (агрегации). Такой процесс быстро заканчивается расслоением системы на две отдельные фазы с минимальной поверхностью раздела, что приводит к разрушению всей системы.

Агрегативная (конденсационная) устойчивость - это способность частиц дисперсной фазы противостоять слипанию. При изготовлении лекарственной формы задачей технолога является обеспечение агрегативной устойчивости системы, так как это способствует максимальному контакту фармацевтической субстанции с тканями организма и максимальному терапевтическому эффекту.

Агрегативная устойчивость может быть обеспечена:

- ✓ наличием заряда на поверхности частиц (диссоциация частиц, адсорбция одноименных ионов);
- ✓ сольватным слоем, оболочкой из ВМС, ПАВ.

Так как мицеллы являются сложными электронейтральными агрегатами, устойчивость коллоидных растворов является следствием взаимодействия трех факторов: сил поверхностной энергии, заряда частиц и степени их липофильности.

Диаметр мицеллы 1-100 нм, что значительно меньше пор обычных фильтров (4-120 мк), поэтому коллоидные растворы можно фильтровать, но только при условии, что коллоидные частицы не адсорбируются материалом фильтра.

В фармацевтической практике коллоидные растворы имеют ограниченное применение, что связано с их высокой лабильностью. Наиболее часто используются лекарственные средства защищенных коллоидов, состоящих из высокодисперсного коллоидного компонента и высоко гидрофильного ВМС - стабилизатора. Это - протаргол, колларгол (искусственно созданные защищенные коллоиды) и ихтиол (природный защищенный коллоид).

Потеря агрегативной устойчивости коллоидных растворов называется *коагуляцией*. В результате происходит укрупнение частиц (потеря конденсационной устойчивости) и образование хлопьев, выпадающих в осадок или всплывающих (потеря седиментационной устойчивости). Исходя из этого, коагуляцию классифицируют на скрытую и явную.

Скрытая коагуляция заключается в потере агрегативной устойчивости и слипании частиц, *явная* - в выпадении слипшихся частиц (агрегатов) в осадок или всплывании. Скрытая коагуляция не всегда переходит в явную, этот процесс может продолжаться

длительное время. В начальной стадии процесс коагуляции может быть обратимым.

Чтобы получить устойчивые коллоидные растворы, необходимо знать факторы, вызывающие коагуляцию:

- ✓ наличие и количество в прописи низкомолекулярных электролитов и неэлектролитов (сахарный и фруктовые сиропы, глицерин, спирт этиловый);
- ✓ изменение температуры;
- ✓ механическое воздействие;
- ✓ различные виды излучения (свет).

Протаргол - это коллоидный оксид серебра (его содержание составляет - 8 %), защищенный щелочным альбуминатом, по внешнему виду это коричневато-желтый или коричневый легкий порошок без запаха, слабо-горького и слегка вяжущего вкуса. При изготовлении растворов протаргола используют его способность к набуханию: в широкогорлую подставку отмеривают воду очищенную, на поверхность тонким слоем насыпают протаргол и оставляют в покое на 10-15 мин (при взбалтывании протаргол слипается, а образующаяся пена обволакивает частицы лекарственного средства и препятствует процессу растворения, это явление называется *импликацией*). Растворы протаргола можно процеживать через ватный тампон, стеклянные фильтры № 1, № 2, беззольную бумагу (обычная фильтровальная бумага содержит ионы железа, кальция, магния, которые вызывают коагуляцию анионных коллоидов - протаргола и колларгола). Протаргол - светочувствителен, под действием света оксид серебра разрушается, окисляя защитный коллоид, и превращается в металлическое серебро. Поэтому растворы протаргола на свету быстро темнеют, их реализуют в контейнерах из оранжевого стекла. Протаргол несовместим с солями тяжелых металлов (образуются нерастворимые альбуминаты), с солями алкалоидов (имеющий щелочную реакцию протаргол вытесняет основания алкалоидов из их солей, и они выпадают в осадок).

Колларгол содержит 70 % металлического серебра, защищенного натриевыми солями лизальбиновой и протальбиновой кислот. По внешнему виду это зеленовато- или синевато-черные мелкие пластинки с металлическим блеском. Для ускорения растворения колларгол измельчают в ступке с небольшим количеством воды, а затем разбавляют остатком растворителя, процеживают, как растворы протаргола. Колларгол несовместим с водорода пероксидом, антибиотиками и сильными электролитами. Раствор колларгола стабилизируют щелочи.

Ихтиол - смесь сульфидов, сульфатов и сульфонов, полученных из продуктов сухой перегонки битуминозных сланцев, вязкая сиропообразная темно-бурая жидкость с характерным битуминозным запахом, частично растворим в спирте этиловом и эфире диэтиловом, в любых соотношениях смешивается с водой и глицерином, но из-за значительной вязкости процесс растворения происходит медленно. Для уско-

рения растворов изготовления ихтиоловых растворов осуществляют в фарфоровых чашках под пестиком. Растворы ихтиола несовместимы с сильными электролитами.

Технологическая схема изготовления коллоидных растворов состоит из следующих этапов: ВР-1, ТИ-1, ТИ-2, УМР-1. На этапе ВР-1 производится подготовка помещений, одежды и персонала, аппаратуры и оборудования, упаковочного и вспомогательного материала. Кроме того подготавливают контейнеры и получают воду очищенную.

Этап ТИ-1 начинается с фармацевтической экспертизы рецепта и оформления обратной стороны ППК. Далее производят отмеривание или взвешивание растворителя, взвешивание фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, растворение их в растворителе и процеживание (фильтрование) раствора, укупоривание.

Этап ТИ-2 предусматривает качественный и количественный анализ, проверку чистоты и герметичности укупоривания и оформление паспорта письменного контроля.

На этапе УМР производят этикетирование и контроль при реализации.

В технологии растворов защищенных коллоидов на стадии растворения имеются существенные особенности, зависящие от их физико-химических свойств и требующие использования дополнительных приемов (например, предварительное растирание с частью растворителя, растворение под пестиком).

Фильтрация (процеживание) защищенных коллоидов проводится через рыхлый тампон ваты, марлю, стеклянный фильтр № 1 и № 2. При фильтрации защищенных коллоидов не рекомендуется пользоваться фильтровальной бумагой (кроме обезволенной), так как происходит адсорбция макромолекул субстанций на фильтровальной бумаге, что вызывает изменение концентрации фармацевтической субстанции в растворе.

Защищенные коллоиды несовместимы с солями сильных электролитов и особенно с фосфатами, так как наблюдается образование нерастворимых осадков фосфатов соответствующих ионов металлов. Растворы защищенных коллоидов несовместимы с растворами водоотнимающих средств: спиртом этиловым и сахарным сиропом. Растворы защищенных коллоидов несовместимы с солями цинка, меди и другими с более высоким электрохимическим потенциалом.

Коллоидные растворы не подлежат стерилизации, так как температура разрушает защитный слой и коагулирует белки. Стерилизация фильтрованием также невозможна, так как размер частиц превышает размер пор стерилизующего фильтра - 0,22 мкм.

Растворы полуколлоидов - это системы, в которых субстанция находится одновременно как в истинно растворенном, так и в коллоидном состоянии. Большинство полуколлоидов - электролиты, способные давать при растворении простые и ассоциированные ионы. К числу по-

луколлоидов, применяемых в фармации, относятся мыла, средства дубильных веществ и др.

Упаковку защищенных коллоидов проводят в контейнеры бесцветного или оранжевого стекла (для светочувствительных субстанций). Закрывают пластмассовыми или резиновыми пробками и завинчивающейся крышкой.

Оформление защищенных коллоидов: предупредительные надписи: «Хранить в прохладном месте» (легко обсеменяются микроорганизмами). «Перед употреблением взбалтывать» (для обеспечения точности дозирования гетерогенных систем), «Беречь от детей».

Оценку качества защищенных коллоидов проводят по следующим показателям: анализ документации, правильность упаковки и оформления, органолептический контроль, отсутствие механических включений, отклонения в объеме (массе). Коллоидные растворы способны коагулировать под действием света, нагревания, охлаждения, при длительном хранении. Поэтому их хранят в прохладном, защищенном от света месте. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеей Республики Беларусь срок хранения в аптеке 10 суток.

Технология суспензий.

Суспензии (Suspensiones) - жидкая лекарственная форма для внутреннего (микстуры-суспензии), наружного (примочки, спринцевания, полоскания, капли, линименты) и парентерального применения (чаще с целью пролонгирования терапевтического эффекта), содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных фармацевтических субстанций, распределенных в жидкой дисперсионной среде. Размер твердых частиц дисперсной фазы варьирует в пределах 0,1-1 мкм (тонкие суспензии) и более 1 мкм (грубодисперсные суспензии). В медицинской практике наиболее часто применяют суспензии, представляющие собой взвеси порошкообразных фармацевтических субстанций в воде, водных вытяжках из лекарственного растительного сырья, глицерине или жирных маслах. *Суспензии образуются в следующих случаях:*

✓ прописаны субстанции, нерастворимые в жидкой дисперсионной среде. Например, такие субстанции, как сера и камфора не растворимы в воде;

✓ завышен предел растворимости субстанций, например, в воде - кислоты борной в концентрации более 5 %, натрия тетраборат - более 8 %;

✓ назначены субстанции, сами по себе легко растворимые в воде, но образующие при взаимодействии нерастворимые соединения. Например, при взаимодействии цинка сульфата и свинца ацетата в растворе

происходит образование нерастворимого соединения - свинца сульфата, который выделяется в виде мельчайшего порошка;

✓ в результате замены растворителя, например, добавление в микстуры галеновых и новогаленовых средств.

Применение фармацевтических субстанций в форме суспензии имеет ряд преимуществ:

✓ большая суммарная поверхность твердой фазы обеспечивает хороший терапевтический эффект;

✓ легче, чем у истинных растворов, достигается химическая стабильность. Это особенно важно при изготовлении лекарственных форм с антибиотиками;

✓ возможность одновременного применения как растворимых, так и нерастворимых субстанций;

✓ изменяя размер частиц, можно регулировать длительность действия;

✓ в некоторых случаях снижается отрицательное воздействие желудочного сока на действующее вещество;

✓ менее интенсивный вкус суспензий, чем растворов. Кроме того, имеется возможность коррекции вкуса лекарственных средств путем введения сиропов, ароматизаторов;

✓ удобство лекарственной формы для пациентов, особенно для детей, которые не могут глотать таблетки или капсулы;

✓ возможность реализации в виде сухого полуфабриката.

Недостатками суспензий являются:

✓ физическая неустойчивость: осаждение (седиментация), соединение и увеличение размеров частиц (агрегация) и соединение твердой и жидкой фазы (конденсация). Данные физические явления приводят к осаждению или всплыванию твердой фазы. Нарушается принцип однородности дозирования;

✓ необходимость пациенту перед применением интенсивно перемешивать суспензии для восстановления однородного состояния;

✓ неудовлетворительно малый срок годности.

Суспензии - всесторонне свободные дисперсные системы. Для них характерны следующие свойства:

✓ это мутные системы не только при боковом освещении, но и в проходящем свете. Они дают конус Тиндалля;

✓ осмотическое давление отсутствует;

✓ броуновское движение выражено слабо, диффузия не обнаруживается.

Суспензии представляют собой непрозрачные жидкости с размером частиц, указанным в частных статьях, не проходящие через бумажный фильтр и видимые под обычным микроскопом (более 0,1 мкм). Степень мутности определяется концентрацией частиц дисперсной фазы и степенью их дисперсности. Наличие этих взвешенных частиц определяет вторую особенность суспензий - их

неустойчивость. Как микрогетерогенные системы суспензии характеризуются кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью.

Седиментационная устойчивость суспензий, выражается в неизбежном оседании взвешенных частиц дисперсной фазы под действием силы тяжести. При этом различают суспензии агрегативно устойчивые (то есть частицы оседают не слипаясь) и суспензии агрегативно неустойчивые (частицы под воздействием молекулярных сил сцепления образуют агрегаты-хлопья). Скорость седиментации зависит от степени дисперсности и некоторых других факторов и в общем виде определяется законом Стокса, согласно которому скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату диаметра частиц, разности плотностей частиц и дисперсной среды и в 18 раз обратно пропорциональна вязкости среды.

Из закона Стокса следует: чем выше степень измельчения частиц и больше вязкость среды, тем выше седиментационная устойчивость суспензий. Кроме того, устойчивость суспензий зависит от степени сродства фармацевтических субстанций к дисперсионной среде, наличия электрического заряда частиц. В суспензиях частицы твердой фазы в случае хорошей смачиваемости дисперсионной средой покрыты сольватными оболочками, которые препятствуют коалесценции (объединению) частиц (суспензии субстанций с гидрофильными свойствами). Поэтому введение поверхностно-активных веществ (ПАВ) не требуется. При плохой смачиваемости сольватные оболочки не образуются, в результате чего происходит осаждение или всплывание твердых частиц (суспензии субстанций с резко выраженными гидрофобными свойствами).

Для повышения устойчивости суспензий с гидрофобными субстанциями используют загустители и стабилизаторы.

Загустители - вещества, обладающие незначительной поверхностной активностью, но обеспечивающие стабильность суспензии за счет повышения вязкости системы.

Различают загустители:

- ✓ природные (камеди, альгинаты, каррагенаны, гуаровая смола, желатин);
- ✓ синтетические (метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза);
- ✓ неорганические (аэросил, бентонит, магнезия алюмосиликат).

Стабилизаторы - ПАВ, понижающие межфазное поверхностное натяжение на границе раздела фаз (твины, жирсахара, пентол, эмульгатор Т-2 и др.).

В таблице 10 представлены стабилизаторы и их концентрации, применяемые для изготовления суспензий гидрофобных субстанций.

Для стабилизации суспензии серы для наружного применения рекомендуют использовать мыло медицинское в количестве 0,1-0,2 г на 1,0 г се-

ры. С медицинской точки зрения добавление мыла целесообразно, так как оно разрыхляет поры кожи, являясь ПАВ, и способствует глубокому проникновению серы, которую используют при лечении чесотки и других кожных заболеваний. Следует иметь в виду, что мыло в качестве стабилизатора серы рекомендуется применять только по указанию врача. Если в рецепте содержатся соли двухвалентных металлов, то количество мыла увеличивают до 0,3-0,4 г на 1,0 г серы. Одновременно рекомендуется проводить стерилизацию серы в суспензиях спиртом этиловым и глицерином.

Таблица 10 - Стабилизаторы суспензий.

Стабилизатор	Количество стабилизатора (г) на 1,0 г фармацевтической субстанции	
	с резко выраженными гидрофобными свойствами	с нерезко выраженными гидрофобными свойствами
Желатоза	1,0	0,5
Гвин-80	0,2	0,1
Крахмал	1,0-5 % геля	0,5-5 % геля
Метилцеллюлоза	1,0-5 % геля	

Для стабилизации фармацевтических субстанций с резко выраженными гидрофобными свойствами используют желатозу в соотношении 1:1, а с нерезко выраженными свойствами - 1:0,5. Исключение: суспензия серы

В соответствии с общей статьей Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Суспензии» правила изготовления суспензий сведены к следующему:

✓ если содержание субстанций до 3 %, то готовят массо-объемным методом, если 3 % и более, то готовят по массе;

✓ суспензии не процеживают и не фильтруют, если в прописи рецепта (требования) присутствует жидкость, выписанная по объему. Ее массу определяют с учетом плотности: $m = V \times \rho$, например:

Rp.: Plumbi acetatis

Ammonii chloridi ana 3,0

Glyceroli 25,0

Spiritus aethylici 95 % - 25 ml

Sulfuris praecipitali 4,0

Aquae purificatae 180 ml

Misce. Da. Signa. Втирать в кожу головы.

общая масса жидкого лекарственного средства равно сумме масс всех субстанций и массы 24 мл спирта этилового 95 % ($m = 25 \times 0,8114 = 20,29$) и составляет 235,29 г ($3+3+25+20,29+4+180$).

✓ при изготовлении суспензий используют вспомогательные вещества, увеличивающие вязкость дисперсионной среды - ПАВ, корреген-

ты, консерванты, антиокислители, красители и другие, разрешенные к медицинскому применению;

✓ суспензии могут быть готовыми к применению, а также в виде порошков или гранул для суспензий, к которым перед применением добавляют воду или другой растворитель. Количество воды или другой жидкости должно быть указано в частных статьях.

Существует два метода изготовления суспензий: дисперсионный и конденсационный. *Технологическая схема изготовления суспензий дисперсионным методом* – процесс многостадийный и состоит из этапов ВР-1, ТИ-1, ТИ-2, УМР (рис.10).

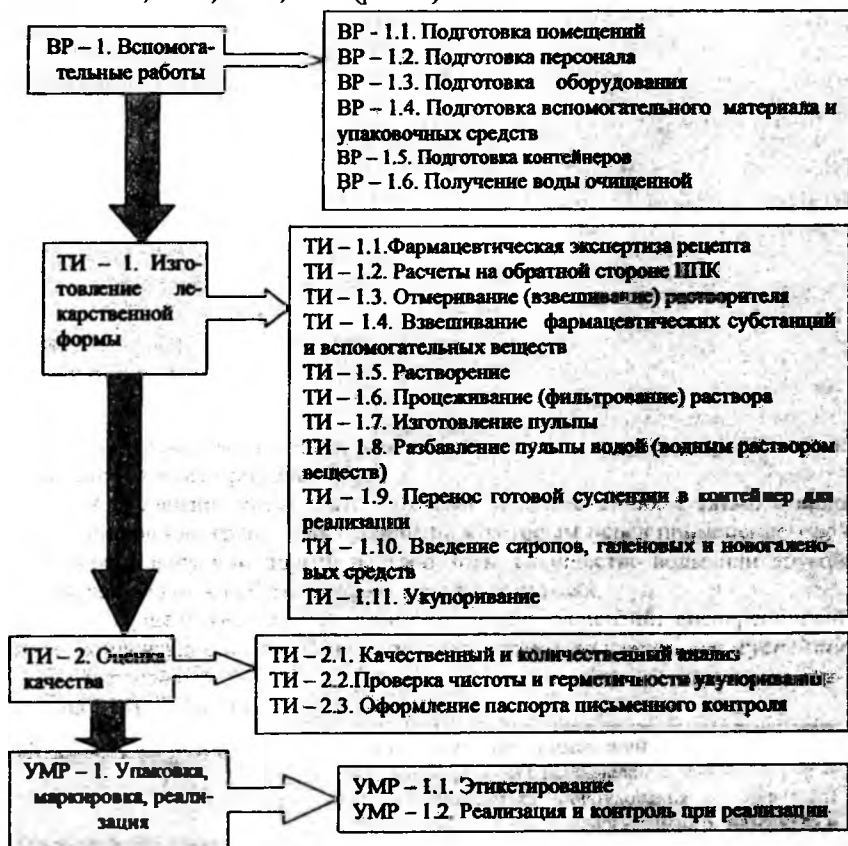


Рис. 10 - Технологическая схема получения суспензий дисперсионным методом.

На этапе ВР-1 производится подготовка помещений, одежды и персонала, аппаратуры и оборудования, упаковочного и вспомогатель-

ного материала. Кроме того подготавливают контейнеры и получают воду очищенную.

Этап ТИ-1 начинается с фармацевтической экспертизы рецепта и оформления обратной стороны ППК. Далее производят отмеривание или взвешивание растворителя, взвешивание фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, растворение их в растворителе и процеживание (фильтрование) раствора.

Следующая стадия - получение концентрированной суспензии (пульпы) с дальнейшим разбавлением её водой (водным раствором субстанций), в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание). Данная стадия обязательна для суспензий из фармацевтических субстанций, обладающих гидрофильными свойствами, и не обязательна для суспензий субстанций, обладающих гидрофобными свойствами. Это объясняется седиментационной неустойчивостью первых и агрегативной неустойчивостью - вторых. Этап смешивания: включает введение других фармацевтических субстанций в виде растворов. Особенностью данной стадии является необходимость проверки совместимости как фармацевтических субстанций, так и их влияния на седиментационную устойчивость суспензий. Сильные электролиты и полярные соединения резко ухудшают стабильность суспензий.

Если в состав суспензии входят неорганические соли, то концентрированную суспензию лучше готовить, растирая субстанцию с водой очищенной, затем добавлять стабилизатор, а затем растворы солей в порядке возрастания концентрации.

Готовую суспензию переносят в контейнер для реализации. При необходимости вводят сиропы, галеновые и новогаленовые средства, укупоривают.

Для получения концентрированной суспензии применяют операцию измельчения в среде жидкости. Введение жидкости способствует более тонкому измельчению частиц за счет раскалывающего действия сил поверхностного натяжения (*эффект Ребиндера*).

Впервые расклинивающее действие жидкости и понижение прочности твердых тел вследствие указанного воздействия были исследованы отечественным ученым П.А. Ребиндером в 1928 г. Эффект Ребиндера основан на разрушающем действии разности сил поверхностного натяжения жидкости внутри трещины твердого тела (рис. 11).

Эффект определяется структурой твердого тела (наличие дислокаций, трещин), свойствами жидкости (вязкость) и ее количеством. В результате действия сил поверхностного натяжения происходит многократное падение прочности, повышение хрупкости твердого тела. Это облегчает и улучшает механическое измельчение различных материалов.

Б.В. Дерягин исследовал влияние эффекта Ребиндера на измельчение фармацевтических порошков. Им было определено оптимальное соотношение массы жидкости к массе твердого тела, которое примерно равно $1/2$.

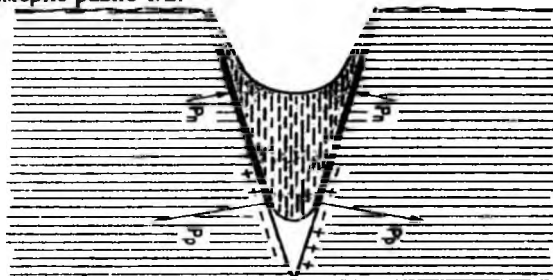


Рис. 11- Эффект Ребиндера.

Для получения тонко измельченных фармацевтических субстанций рекомендуется сначала получать концентрированную суспензию путем растирания суспендируемых субстанций в воде, растворах фармацевтических субстанций или другой вспомогательной жидкости, взятой в количестве $1/2$ от массы измельчаемой фармацевтической субстанции (*правило Б.В. Дерягина*, основанное на эффекте Ребиндера).

С точки зрения изготовления суспензий, фармацевтические субстанции классифицируют следующим образом (табл.11).

Таблица 11 - Фармацевтические субстанции, нерастворимые в воде.

<i>Гидрофильные</i>		<i>Гидрофобные</i>	
не набухающие	набухающие	с нерезко выраженными свойствами	с резко выраженными свойствами
<ul style="list-style-type: none"> • гидроксид алюминия; • нитрат висмута основной; • глина белая; • оксид магния; • карбонат магния основной; • карбонат кальция; • тальк; • цинка оксид. 	<ul style="list-style-type: none"> • танальбин; • теальбин. 	<ul style="list-style-type: none"> • терпингидрат; • фенилсалицилат; • стрептоцид; • норсульфазол; • сульфадимезин; • сульфадиметоксин. 	<ul style="list-style-type: none"> • камфора; • ментол; • тимол; • сера.

Целью операции получения разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (*взмучивание и отстаивание*) является получение частиц размером менее 50 мкм. Частицы данного размера образуют суспензии, сохраняющие однородное состояние в течение 2-3 мин, то есть того времени, которое необходимо на дозирование и прием лекарственной формы пациентом.

После получения концентрированной суспензии добавляют воду в количестве, превышающем в 10-20 раз дисперсной фазы. Затем суспензию интенсивно перемешивают (прием взмучивания) и отстаивают в течение 2-3 мин с целью фракционирования частиц. Мелкие частицы находятся во взвешенном состоянии. крупные частицы оседают на дно. Тонкую взвесь сливают, осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости. Операцию повторяют, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь. Так, по рецепту

Rp.: Amyly

Bismuthi subnitratris ana 3,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. Протирать кожу лица.

в подставку отмеривают 200 мл воды очищенной. В ступке измельчают 3,0 г крахмала и 3,0 г висмута нитрата основного с 3 мл воды (правило Б.В. Дерягина), добавляют 60-90 мл воды, смесь взмучивают и оставляют в покое на 2-3 мин. Тонкую взвесь осторожно сливают с осадка в отпускной контейнер. Остаток в ступке дополнительно растирают пестиком, смешивают с новой порцией воды, сливают. Измельчение и взмучивание повторяют, пока все крупные частицы не превратятся в тонкую взвесь.

При изготовлении суспензий гидрофобных субстанций с резко выраженными свойствами необходимо добавление спирта этилового как при диспергировании трудно измельчаемых субстанций. Например, по рецепту

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5 % - 120 ml

Camphorae 1,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

в подставку отмеривают 112 мл воды очищенной, 5 мл раствора кофеина-натрия бензоата (1:10) и 3 мл раствора натрия бромид (1:5). В ступке растирают до растворения 1,0 г камфоры с 10 каплями 95 % спирта этилового, добавляют 1,0 г желатозы и 1 мл изготовленного раствора фармацевтических субстанций, смешивают до получения тонкой пульпы. Переводят пульпу в отпускной контейнер раствором кофеина-натрия бензоата и натрия бромид, добавляя его по частям.

При изготовлении суспензий, содержащих фармацевтические субстанции в концентрации 3 % и более, их готовят по массе, поэтому в паспорте письменного контроля в данном случае обязательно указание

массы тары и массы изготовленной суспензии. В соответствии с рецептом

Rp.: Zinci oxydi

Talci ana 5,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce.Da. Signa. Протирать кожу лица.

в ступке смешивают 5,0 г цинка оксида и 5,0 г талька сначала в сухом виде, затем добавляют приблизительно 5 мл воды очищенной (правило Б.В. Дерягина), растирают до образования кашицеобразной массы. К тонкой пудре добавляют по частям оставшуюся воду очищенную, перемешивая пестиком, переносят в отпускной контейнер и оформляют.

Суспензии не фильтруют и не процеживают.

В основе **конденсационного метода** лежит принцип соединения молекул в более крупные частицы - агрегаты, имеющие размеры, типичные для суспензий.

Он включает метод замены растворителя и метод химического диспергирования.

Метод замены растворителя предусматривает образование суспензии при добавлении к водным растворам настоек, жидких экстрактов, других галеновых средств, спиртовых растворов, лекарственных средств, содержащих эфирные масла. При добавлении спиртовых растворов к водным происходит выделение нерастворимых в воде веществ. Экстракционные средства добавляют в последнюю очередь. Замена растворителя осуществляется в большом объеме раствора, происходит резкое изменение концентрации спирта этилового, в результате чего образуется много центров кристаллизации. Получается мелкодисперсная взвесь, которая длительно находится во взвешенном состоянии, легко дозируется.

По методу замены растворителя получают более тонкие суспензии, чем при механическом диспергировании. Внешне это муть (размер частиц 0,1-1 мкм).

Изготовление суспензий этим методом включает стадии: изготовление раствора сухих фармацевтических субстанций, процеживание в контейнер для реализации, добавление спиртосодержащих жидких лекарственных средств в следующей последовательности - все водные не пахучие и нелетучие жидкости; спиртосодержащие по мере увеличения крепости спирта этилового.

Метод химического диспергирования - основан на реакции химического взаимодействия двух и более субстанций, хорошо растворимых в воде в отдельности, а при совместном присутствии в растворе образующих соединения, нерастворимое в воде.

Различают два способа изготовления суспензий этим методом. *Первый способ* заключается в том, что растворитель делят на равные части, растворяют субстанции по отдельности и оба раствора процеживают.

ют в контейнер для реализации через разные фильтры. Например, по рецепту

Rp.: Ammonii chloridi

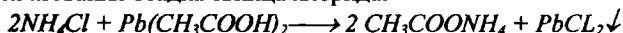
Plumbi acetatis aa 2,0

Spiritus aethylici 10 ml

Aquae purificatae 150 ml

Misce. Da. Signa. Для втирания в кожу головы.

При совместном растворении свинца ацетата и аммония хлорида наблюдается азования осадка свинца хлорида:



По второму способу в ступку помещают субстанции, добавляют минимальное количество растворителя. Образовавшуюся суспензию разбавляют водой и переносят в отпускной контейнер. Предупреждение кристаллизации и увеличения степени дисперсности достигаются путем растирания субстанций.

Rp.: Zinci sulfatis

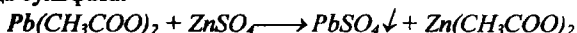
Plumbi acetatis aa 0,25

Aquae purificatae 180 ml

Misce. Da.

Signa. Для спринцевания мочеиспускательного канала.

При нарушении данной технологии наблюдается образование осадка свинца сульфата:



На этапе ТИ-2 суспензию подвергают качественному и количественному анализу. **Оценка качества** суспензий проводится по следующим показателям: анализ документации, правильность упаковки и оформления, органолептический контроль, отклонения в объеме (массе). Специфическими показателями качества для суспензий являются:

✓ ресуспендируемость (суспензия восстанавливает равномерное распределение частиц по всему объему при взбалтывании в течение 15-20 с после 24 ч хранения и за 40-60°C после 3 суток хранения);

✓ однородность частиц дисперсной фазы (не должно быть неоднородных крупных частиц дисперсной фазы, отклонение в содержании действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать $\pm 10\%$).

Этап УМР включает оформление лекарственной формы этикетками, контроль при реализации и реализацию суспензии из аптеки. **Упаковка и маркировка** суспензий к реализации проводится в зависимости от физико-химических свойств ингредиентов. Реализуют суспензии в контейнерах бесцветного или оранжевого стекла, имеющих размеры, соответствующие объему суспензии. Контейнер плотно укупоривается пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой. На контейнер наклеивается основная этикетка «Внутреннее» или «Наружное» с указанием № аптеки, № рецепта, Ф.И.О. пациента,

способа применения, даты (число, месяц, год), цены и предупредительные этикетки «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте».

При хранении суспензии неустойчивы, поэтому перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1-2 мин. При прописывании в рецепте субстанций списков «А» и «Б» в количестве более высшей разовой дозы лекарственное средство изготовлению не подлежит. Исключение составляет тот случай, когда количество субстанции, выписанной в рецепте, не превышает высшую разовую дозу. Суспензии, изготовленная в аптеке, хранится 3 суток. Повысить срок годности суспензий можно путем добавления стабилизаторов, ПАВ, консервантов.

Технология эмульсий.

Термин «эмульсия» впервые встречается в Оксфордском энциклопедическом словаре 1612 г. издания и относится к фармацевтической эмульсии из сладкого миндаля. В материалах Английского Королевского общества за 1674 г. описаны способы изготовления масляных эмульсий для лечебных целей. В фармакопее Квинси (1718 г.) описаны 24 наименования эмульсий, в том числе из сладкого миндаля и масляные, причем последние предлагалось готовить при помощи гуммиарабика и яичного желтка. В Российской фармакопее (1798 г.) описаны 2 эмульсии, а в Военной фармакопее 1840 г. - 6 наименований. Исследования Вуда и Лумса (1927 г.) показали возможность получения медицинских эмульсий с помощью ультразвука. Зародившись в аптеке, изготовление эмульсий постепенно перешло на фармацевтические предприятия и в другие отрасли народного хозяйства. Д.Г. Беннет (1943 г.) в своей монографии приводит 601 эмульгатор и 963 лекарственных средства, представляющие собой эмульсии.

Эмульсия - жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую две или несколько взаимонерастворимых или несмешивающихся жидкостей. Это гетерогенные системы с размером частиц 0,1-50 мкм. Эмульсии могут быть предназначены для *внутреннего, наружного и инъекционного применения.*

Вследствие существенной разницы в показателях преломления фаз, эмульсии непрозрачны. По внешнему виду напоминают молоко. От этого сходства произошло название лекарственной формы: от латинского *emulgere* – доить, *emulsum* – выдоенное.

Эмульсии могут быть типа «масло в воде» и «вода в масле». Эмульсии «масло в воде» называются эмульсиями 1 рода или прямого типа. Эмульсии «вода в масле» - 2 рода или обратного типа (табл.12).

Таблица 12 - Типы эмульсий.

Дисперсная фаза	Дисперсионная среда	Типы эмульсий
Масло	Вода	Масло в воде (М/В). Эмульсии первого рода - прямые
Вода	Масло	Вода в масле (В/М). Эмульсии второго рода - обратные

Прямые эмульсии в основном применяются в фармации для получения относительно устойчивой смеси несмешивающихся жидкостей. При этом достигается: улучшение биодоступности, коррекция вкуса (если фармацевтическая субстанция растворима в масле). Эмульгирование масла позволяет получать лекарственные средства парентерального питания (внутривенное введение масла), наружного применения в виде жидких кремов, лосьонов. В фармации в качестве системы доставки фармацевтических субстанций применяются эмульсии:

- ✓ **диазепама** - устраняет боль из-за кристаллизации растворенной фармацевтической субстанции после растворения в кровотоке;
- ✓ **амфотерицина Б** - уменьшает токсичность и боль при вливании;
- ✓ **барбитуратов** - осуществляет пролонгирование анестезирующего эффекта из-за замедленного высвобождения фармацевтической субстанции из масляной фазы;
- ✓ **5-фторурацила** - улучшение доставки фармацевтической субстанции к региональным лимфатическим узлам;
- ✓ **фторзамещенных углеводов**: используются в качестве искусственного заменителя крови.

Обратные эмульсии (вода в масле) обычно хорошо совместимы с кожей. Их образуют эмульгаторы, растворимые в масляной фазе и нерастворимые в воде. Для получения обратных эмульсий иногда используют эмульгаторы: лецитин и холестерол, эфиры пентаэритрита, сорбита, производные ланолина. Одним из достоинств обратных эмульсий является их относительная устойчивость к воздействию микроорганизмов. Существенным недостатком обратных эмульсий на основе традиционных эмульгаторов являются их чрезмерная жирность и липкость, содержание масляной фазы в них часто достигает 60-70%. Обратные эмульсии используют в качестве основы эмульсионных мазей и линиментов.

Эмульсии отличаются рядом *положительных свойств*:

- ✓ **ускорение действия лекарственных средств**, растворенных в диспергированной масляной фазе;
- ✓ **усиление терапевтического эффекта жирных масел**. Например, при назначении в виде эмульсий касторового масла активнее протекает его расщепление до рицинолового мыла. Слабительный эффект выражен больше;

- ✓ коррекция неприятного вкуса жирных и эфирных масел (например, касторового);
- ✓ облегчение приема вязких масел, удобство их дозирования;
- ✓ смягчение раздражающего действия на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных средств.

Недостатком является физическая неустойчивость (агрегативная и конденсационная), поэтому пациент должен перед применением сильно перемешивать эмульсии для восстановления однородного состояния, а также микробиологическая неустойчивость.

Как дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз, обладающим избытком свободной поверхностной энергии, эмульсиям свойственна термодинамическая неустойчивость. Поэтому получение стойких концентрированных эмульсий без участия ПАВ (эмульгаторов) невозможно. *Эмульгаторы*, понижая поверхностное натяжение, накапливаются на поверхности раздела, образуя адсорбционную пленку. Причем молекулы эмульгатора располагаются на границе раздела фаз небеспорядочно: полярной частью к водной фазе, а неполярной - к маслу. Тип образующейся эмульсии определяется свойствами эмульгатора. Если эмульгатор лучше растворяется в воде, чем в масле, то внешней фазой становится вода. В случае лучшей растворимости в масле - внешней фазой становится масло.

В качестве эмульгаторов используют анионные и неионогенные ПАВ (мыла, твин-80), некоторые гидрофильные природные вещества (желатоза, камеди, крахмал, пектин), полусинтетические (МЦ, На-КМЦ), синтетические (эмульгатор Т-2), другие ПАВ и полимеры, разрешенные к медицинскому применению. В случае необходимости в состав эмульсии вводят консерванты (нипагин, нипазол, сорбиновая кислота и др.), разрешенные к медицинскому применению (табл. 13).

Таблица 13 - Соотношение количества эмульгатора и масляной фазы для получения эмульсий.

Эмульгатор	Количество эмульгатора (г) на 10,0 г масляной фазы
Желатоза	5,0
Эмульгатор Т-2	1,5
Твин-80	2,0
Метилцеллюлоза	1,0 (в виде 2 % раствора)
Крахмал	5,0 (в виде 10 % клейстера)
Сухое молоко	10,0
Бентониты	1,75
Камеди, в том числе: акации, гуары	3,0-5,0
Яичный желток (порошок)	5,0

Технологическая схема изготовления эмульсий состоит из стадий ВР-1, ТН-1, ТН-2, УМР (рис. 12). Как и в случае изготовления суспензий, на этапе ВР-1 производится подготовка помещений, одежды

и персонала, аппаратуры и оборудования, упаковочного и вспомогательного материала. Кроме того подготавливают контейнеры и получают воду очищенную.

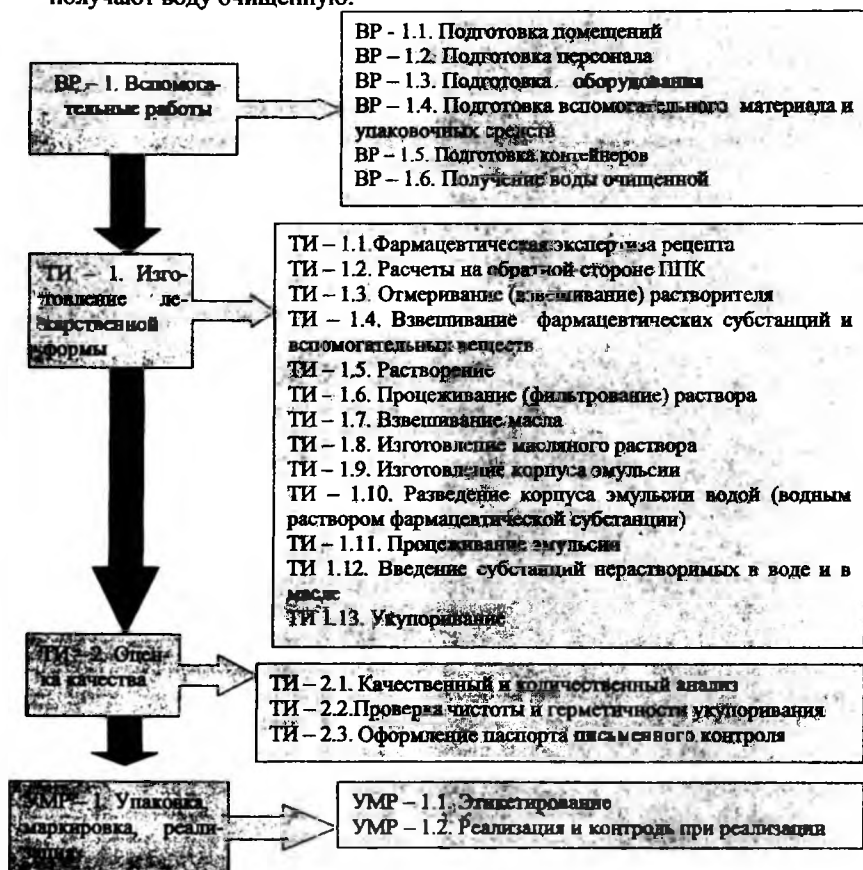


Рис. 12 - Технологическая схема получения эмульсий дисперсионным методом.

Используется для эмульсий на основе синтетических ПАВ и вязких масел. Жирорастворимые компоненты растворяют в масле; водорастворимые - в воде.

Согласно Государственной Фармакопеи Республики Беларусь, все эмульсии, независимо от концентрации, готовят по массе.

Воды для образования первичной эмульсии берут в количестве, равном $1/2$ от суммы массы масла и эмульгатора. Фармацевтические субстанции вводят в состав эмульсии с учетом их физико-химических

свойств. Фармацевтические субстанции, не растворимые в воде и маследобавляют в тонко измельченном виде. Сиропы, настойки, жидкие экстракты, новогаленовые средства добавляют к готовой эмульсии в отпускной контейнер.

Для снижения вязкости растворы нагревают до 70°C. Соединяют и эмульгируют с помощью миксера или гомогенизируют продавливанием через иглу шприца.

При отсутствии указаний о концентрации для изготовления 100,0 г эмульсии берут 10,0 г масла, эмульгатора 5,0 г, то есть 1/2 от массы масла. так, по рецепту. Так, по рецепту

Rp.: Olei Ricini 10,0

Aquae purificatae ad 100,0

Misce ut fiat emulsium

Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

крахмал берут в количестве 1/2 от массы масла - 5,0 г, из него готовят 10 % раствор, который оказывает оптимальное эмульгирующее действие. К 50,0 г 10 % раствора крахмала, нагретого до 70°C, добавляют 10,0 г касторового масла и 50 мл воды - по частям; эмульгируют с помощью миксера. В зависимости от изготавливаемого количества применяют ступки, миксеры или гомогенизаторы.

Изготовление корпуса эмульсии: Корпус эмульсии состоит из масла, оптимального количества эмульгатора и воды (табл.14).

Таблица 14 - Состав корпуса эмульсии.

Наименование эмульгатора	Количество масла, г	Количество эмульгатора, г	Количество воды, г
Аравийская камель (гуммиарабик)	10	5	7,5
Желатоза	10	5	7,5
Абрикосовая камель	10	3	10
Декстрин	10	10	10
Сухое молоко	10	10	10
Ступенное молоко	10	1	-
Крахмал	10	5	45 (10 % р-р)
Эмульгатор Т-2	10	1,5-2	15-20
Твин-80	10	2-3	2,2
Метилцеллюлоза	10	20 г 5 % р-р	-
Яичный желток	10	2 шт	-

Первичную эмульсию можно получить, смешивая эмульгатор, масло и воду в различной последовательности:

- ✓ эмульгатор тщательно измельчают, перемешивают с маслом и при непрерывном растирании добавляют воду;
- ✓ в ступке растирают эмульгатор с водой и смешивают с маслом, которое лучше добавлять небольшими порциями;

✓ эмульгатор тщательно измельчают, приливают смесь масла и воды до образования вязкой молочно-белой массы. Масло и воду взвешивают в фарфоровой чашке или широкогорлой подставке (сначала воду, затем масло).

При эмульгировании необходимо быстро и энергично вращать пестиком по спирали в одном направлении. Пестик следует держать между большим, указательным и средним пальцами, чтобы обеспечить максимальное соприкосновение между поверхностями пестика и ступки. При перемешивании массу несколько раз собирают целлулоидной пластинкой со стенок ступки и пестика. Когда появляется потрескивание, необходимо провести пробу на готовность первичной эмульсии. Капля воды, добавленная осторожно по стенке ступки, должна растекаться по поверхности эмульсии, что указывает на отсутствие свободной поверхности масла. После эмульгирования первичную эмульсию оставляют в покое на 5 мин для разрушения образующейся эмульсии обратного типа и затем перемешивают еще раз.

Разведение корпуса эмульсии водой осуществляют небольшими порциями, постепенно. По данному рецепту выписана масляная эмульсия. Содержание масла в рецепте не обозначено.

Rp.: Emulsi Olei Ricini 100,0

Da. Signa. По 1 чайной ложке через каждые 3 ч.

Следовательно, для изготовления 100 г эмульсии необходимо взять 10 г касторового масла. Для изготовления корпуса эмульсии берут 20,0 г 5 % раствора метилцеллюлозы. Количество воды для разбавления корпуса эмульсии: $100 - (10 + 20) = 70$ г (мл).

В ступку помещают 20 г 5 % раствора метилцеллюлозы. По каплям добавляют 10,0 г касторового масла и тщательно перемешивают. Готовую первичную эмульсию разбавляют 70 мл воды (воду добавляют по частям). Эмульсию процеживают через двойной слой марли. Этикетки «Внутреннее», «Перед употреблением взбалтывать».

При использовании в качестве эмульгатора крахмального клейстера технология эмульсии сводится к следующему: крахмала для стабилизации эмульсии берут 5,0 г. Из него готовят 10 % крахмальный клейстер:

$100,0 \text{ г} - (10,0 \text{ г} + 5,0 \text{ г} + 5,0 \text{ г} + 40,0 \text{ г}) = 40,0 \text{ г}$, или 40 мл.

Для этого в подставку отмеривают 40 мл воды очищенной и доводят до кипения. 5,0 г крахмала взмучивают с 5 мл холодной воды и добавляют в кипящую воду. Кипятят 1-2 мин. К полустывшему клейстеру прибавляют по каплям 10,0 г масла, тщательно эмульгируют. Первичную эмульсию разбавляют оставшимся количеством воды

Фармацевтические субстанции, входящие в состав эмульсии, вводят в зависимости от их растворимости в полярных и неполярных растворителях. Субстанции, растворимые в воде, растворяют в части воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Субстанции, растворимые в маслах (камфора, ментол, жирорастворимые вита-

мины, гормональные средства), растворяют в масле до изготовления первичной эмульсии. При этом расчет количества эмульгатора производится на масляный раствор субстанций.

Нерастворимые субстанции вводят в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания с частью готовой эмульсии. В виде суспензий вводят в эмульсии бензонафтола, несмотря на то, что эта субстанция растворима в масле. Его действие основано на гидролизе в желудочно-кишечном тракте. Из масляного раствора гидролиз протекает медленнее и ослабляется терапевтический эффект.

Гидрофобные субстанции вводят с добавлением того же стабилизатора, который используют для изготовления эмульсии. Например, по рецепту

<i>Rp : Emulsii ex oleis</i>	200,0
<i>Olei Menthae piperitae gts XX</i>	
<i>Mentholi</i>	0,1
<i>Extracti Belladonnae</i>	0,15
<i>Phenylli salicylatis</i>	2,5
<i>Bismuthi subnitrat</i>	1,0
<i>Sirupi simplicis</i>	10 ml
<i>Misce. Da. Signa</i>	По 1 столовой ложке 3 раза в день.

проверяют дозы экстракта красавки аналогично проверке доз в микстурах. Дозы не превышены. Эмульсию готовят в концентрации по массе.. Масса эмульсии – 200,0 г;

масса лекарственного средства на основе эмульсии = $[200,0 + 0,4 \text{ (масса 20 капель мяты перечной)} + 1,0 + 0,3 \text{ (масса сухого экстракта красавки 1:2)} + 2,1 + 1,0 + 13,0 \text{ (масса 10 мл сиропа сахарного с плотностью 1,3 г/мл)}] = 217,7 \text{ г.}$

Масло для изготовления эмульсии в прописи не указано, можно использовать подсолнечное. Концентрация эмульсии также не указана, поэтому готовят 10 % масляную эмульсию:

масса масло – 20,0 г;

масса масляного раствора = $[20,0 + 1,0 \text{ (ментола)} + 0,4 \text{ (масса 20 капель эфирного масла)}] = 21,4 \text{ г;}$

масса желатозы = $[10,7 \text{ (1/2 от массы масляного раствора)} + 1,0 \text{ (для стабилизации суспензии фенилсалицилата)}] = 11,7 \text{ г;}$

масса воды очищенной для получения корпуса эмульсии = $[(21,4 + 10,7) / 2] = 16,0 \text{ г;}$

масса воды очищенной для разбавления корпуса эмульсии = $(200,0 - 20,0 - 11,7 - 16) = 152,3 \text{ г.}$

Эмульсию оформляют к реализации этикетками «Внутреннее», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте».

Масляная эмульсия, в состав которой входит растворимая в масле субстанция камфора. С точки зрения изготовления суспензий эта субстанция с резко выраженными гидрофобными свойствами. Требуется

добавление стабилизатора в количестве 1/2 от массы масляного раствора. По рецепту

Rp.: Emulsi oleosi 100 ml

Camphorae 1,0

Misce. Da. Signa. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

в фарфоровой чашке на водяной бане при температуре 40-50°C нагревают 10,0 г масла подсолнечного и растворяют в нем 1,0 г камфоры. В ступке тщательно растирают 5,5 г желатозы, добавляют при растирании 8,25 мл воды очищенной и раствор камфоры в масле. Полученную первичную эмульсию разбавляют до требуемой массы (101,0 г) оставшимся количеством воды. Переносят все в отпускной контейнер, укупоривают и наклеивают этикетки: «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте».

Для получения эмульсии с крахмалом его берут в половинном количестве от массы масла и готовят из него 10 % раствор. Так, по рецепту

Rp.: Olei Ricini 10.0

Amyli quantum satis, ut fiat emulsum 100 ml

Misce. Da. Signa. По 1 десертной ложке 3 раза в день.

из 5,0 г крахмала 9половина массы масла) готовят 10 % раствор. В фарфоровую чашку отмеривают 45 мл воды очищенной, нагревают до кипения и добавляют смесь из 5,0 г крахмала с 5 мл холодной воды. Полученную смесь нагревают при постоянном помешивании до кипения. К полустывшей массе добавляют порциями при тщательном растирании 10,0 г масла. Первичную эмульсию разбавляют оставшимся количеством воды. Переносят все в отпускной контейнер, укупоривают и наклеивают этикетки: «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте».

Если в состав эмульсий входят спиртовые растворы, настойки, сахарный сироп, их вводят в эмульсии, предварительно разбавив частью воды, предназначенной для разведения корпуса эмульсии. Эмульсии готовят *ex tempore*.

На этапе ТИ-2 суспензию подвергают качественному и количественному анализу. *Оценку качества* эмульсий проводят по следующим показателям:

✓ однородность частиц дисперсной фазы - размер частиц эмульсии не должен превышать показателей, указанных в частных статьях;

✓ время расслаивания - определяют центрифугированием. Эмульсию считают устойчивой, если не наблюдают расслаивания в центрифуге с 1500 об./мин;

✓ термостойкость - эмульсия считается устойчивой, если выдерживает температуру нагревания без расслаивания 50°C;

✓ вязкость - определяют с помощью вискозиметров. Показатель особенно важен для эмульсий парентерального применения.

В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь, проверяют отклонения, допустимые в массе эмульсий и в массе навески отдельных фармацевтических субстанций.

Этап УМР включает оформление лекарственной формы этикетками, контроль при реализации и реализацию суспензии из аптеки. Реализуют с этикетками «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте». Срок хранения эмульсий в аптеке 3 суток.

Пациента следует предупредить, что хранение эмульсий при повышенной и низкой температуре ускоряет их расслаивание.

Перспективы развития эмульсий как лекарственной формы:

- ✓ применение высокоэффективных эмульгаторов;
- ✓ использование средств малой механизации, позволяющих получить минимальный размер частиц дисперсной фазы (смеситель эмульсий и суспензий СЭС-1);
- ✓ производство комбинированных эмульсий типа В/М/В.

Технология капель для внутреннего и наружного применения.

Kanlii (Guttae) - жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько активных веществ, растворенных, суспендированных или эмульгированных в соответствующем растворителе, и дозируемая каплями. Капли обладают всеми достоинствами, присущими жидким лекарственным формам. Они более биодоступны, чем порошки, таблетки, пилюли, удобны для применения, относительно просты в изготовлении. Капли выгодно отличаются от микстур своей компактностью, портативностью. В. А. Тихомиров в «Курсе фармации» (1900) писал, что в старину капли назывались *Mixturae contractae* («сжатые микстуры»). В первую Российскую фармакопею (1886) входили Гофманские капли (смесь этанола с эфиром), Клапротовы капли (этанольно-эфирный раствор железа ацетата), капли Бестужева (этанольно-эфирный раствор железа хлорида), эликсир Галлера (раствор кислоты серной в этаноле 90 %) и др.

Из-за более высокой концентрации лекарственных веществ по сравнению с микстурами в каплях относительно чаще встречаются химические несовместимости.

Капли характеризуются небольшими объемами жидкости, составляющими 10-30 мл. Фармацевтические субстанции в них даны в такой концентрации, что для разового приема достаточно несколько капель. В форме капель прописываются водные, масляные, глицериновые, спиртовые растворы фармацевтических субстанций (настойки, жидкие экстракты или их смеси). Как дисперсные системы капли представляют собой растворы истинные, растворы коллоидные, суспензии, эмульсии.

В экстенпоральной рецептуре аптек капли занимают около 15 %, а в рецептуре жидких лекарственных средств 25-30 %.

Капли изготавливаются как *ex tempore*, так и в порядке внутриаптечных заготовок, так как некоторые их прописи носят массовый характер. Область применения капель очень широка, поскольку капли назначают как внутрь, так и наружно.

Преимуществами капель по сравнению с другими лекарственными формами являются:

- ✓ более высокая биодоступность в сравнении с порошками, таблетками;

- ✓ компактность, портативность в сравнении с микстурами;

- ✓ простота в изготовлении;

- ✓ удобство в применении.

Недостатками капель для внутреннего применения являются:

- ✓ необходимость поддержания требуемого уровня стабильности (физико-химической, микробиологической), так как капли применяются в условиях часто открывающейся упаковки;

- ✓ необходимость тщательного анализа химической совместимости из-за более высокой концентрации фармацевтических субстанций по сравнению с микстурами;

- ✓ кратковременность терапевтического действия капель для наружного применения. Для пролонгирования действия фармацевтических субстанций, применяемых наружно, рекомендуется вводить в состав капель синтетические полимеры: 1 % метилцеллюлозы или оксипропилметилцеллюлозы.

Капли назначаются для внутреннего применения, для наружного применения, ушные, глазные (готовят в асептических условиях), для носа, зубные. Для наружного применения назначают обычно от 2 до 10 капель, а для внутреннего употребления - до 30 капель.

Технология капель как лекарственной формы имеет свои особенности, связанные с малым объемом прописанных растворов и относительно большой концентрацией содержащихся в них фармацевтических субстанций. Способ изготовления капель зависит от свойств прописанных фармацевтических субстанций, природы растворителя и объема раствора.

При изготовлении *капель для внутреннего применения (Guttae pro usu interno)* фармацевтические субстанции растворяют в половинном количестве воды очищенной. Образовавшийся раствор процеживают или фильтруют через фильтр, предварительно промытый водой очищенной. Оставшийся растворитель процеживают или фильтруют через тот же фильтр до получения прописанного объема капель. Такой способ изготовления обеспечивает точность концентрации фармацевтических субстанций в прописанном объеме капель.

Водные растворы солей целесообразно фильтровать через стеклянные фильтры. При этом отпадает необходимость растворять субстанцию в половинном количестве растворителя.

Если фармацевтическая субстанция в прописанном в рецепте количестве воды очищенной не растворяется, тогда растворяют во всем объеме (концентрация ингредиентов до 3 %) и процеживают через сухой фильтр несколько раз до тех пор, пока не будет содержаться механических включений (подставка-цилиндр). В этом случае концентрация субстанций в растворе не уменьшается, но объем уменьшается на количество необходимое для смачивания фильтра. Чтобы этого не случилось, в конце пропускают чистый растворитель через этот же фильтр, доводя до нужного объема.

При назначении в каплях фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в количестве меньше 0,05 г используют заранее изготовленные растворы (аналогично концентратам, применяемым при изготовлении микстур с помощью бюреточной системы).

Если капли состоят из настоек, новогаленовых средств, других жидкостей и твердых фармацевтических субстанций, способ их изготовления сводится к растворению твердых фармацевтических субстанций в соответствующих растворителях, исходя из растворимости веществ или к смешиванию жидкостей по правилам, приведенным при рассмотрении технологии жидких лекарственных форм (учитывают концентрацию спирта этилового в спиртовых жидкостях и свойства - летучие и пахучие).

При изготовлении спиртовых растворов, содержащих ряд ингредиентов, растворимых либо в воде, либо в спирте этиловом, спирт этиловый требуемой концентрации не берут заранее изготовленный, а готовят в процессе изготовления капель, с целью растворения входящих ингредиентов, с учетом их растворимости.

Капли для носа (*Guttae rhinologicae. Rhinoguttae*) - жидкая лекарственная форма, предназначенная для инстилляции в носовую полость. Они представляют собой водные или масляные растворы или суспензии и гели фармацевтических субстанций.

Преимуществами интраназального введения лекарственных средств являются постепенное поступление лекарственных средств в кровоток и отсутствие взаимодействия их с элементами крови. Внутренняя поверхность носовой полости богата кровеносными сосудами, поэтому интраназальная аппликация лекарственных средств практически биозэквивалентна инъекционному пути введения. Поэтому перспективными являются интраназальные лекарственные формы инсулина, глюкагона, прогестерона, пропранолола и болеутоляющих средств.

Недостатками интраназальных лекарственных форм являются:

- ✓ разрушение многих лекарственных средств ферментами слизистой оболочки носа;
- ✓ потери лекарственных средств из-за обратного (выталкивающего) действия реснитчатого эпителия носовой полости;
- ✓ нарушение функции реснитчатого эпителия;

✓ возможность глотания средства - в результате при назальном приеме лекарственное средство может поступить внутрь, что сопровождается нарушением дозировки.

Не рекомендуется закапывать в нос растворы серебра нитрата, кокаина гидрохлорида, кислоты борной выше 1 % концентрации, натрия гидрокарбоната - выше 3 %, эфедрина гидрохлорида - выше 1-2 % и некоторые другие.

Наиболее благоприятны изотонические растворы и растворы со значением pH 6,4-9,0. Приемлемы растворы с осмотическим давлением, соответствующим растворам натрия хлорида в концентрации от 0,3-4,0 %. В большинстве случаев оториноларингологи выписывают капли для носа, осмотическое давление которых находится в указанных пределах. В то же время многие капли имеют кислую реакцию среды.

Дозы фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в каплях для носа обычно не проверяют, так как они назначаются для местного действия и в небольших количествах. В принципе следует учитывать возможность всасывания фармацевтических субстанций из полости носа и, следовательно, общего и токсического их действия. По рецепту

Rp.: Furacilini 0,002

Dimedroli 0,05

Ephedrini hydrochloridi

Novocaini aa 0,1

Solutionis Natrii chloridi 0,9 % 10 ml

Misce. Da. Signa. По 2 капли в нос 3 раза в день.

осмотическое давление раствора фармацевтических субстанций соответствует 1,5 % раствору натрия хлорида. Химические свойства димедрола, эфедрина гидрохлорида и новокаина, которые являются солями слабых оснований и сильных кислот, обуславливают слабокислую реакцию всего раствора.

Обычно 0,02 % раствор фурацилина в 0,9 % растворе натрия хлорида имеется в виде внутриаптечной заготовки. В 5 мл этого раствора растворяют димедрол, эфедрина гидрохлорид и новокаин. Раствор процеживают через ватный тампон, предварительно промытый раствором фурацилина. Через тот же тампон процеживают остальные 5 мл раствора фурацилина.

В рецептуре капель для носа встречаются масляные растворы и суспензии. Их готовят по правилам технологии растворов на неводных нелетучих растворителях, гомогенных и суспензионных линиментов.

Rp.: Ephedrini hydrochloridi

Acidi borici ana 0,3

Norsullasoli

Streptocidi ana 0,5

Dimedroli 0,03

Olei Eucalypti gtt. X

Olei Persicorum 20,0

Misce. Da. Signa. По 3 капли в нос 2 раза в день.

Твердые фармацевтические субстанции тщательно измельчают в ступке с приблизительно половинным от их массы количеством масла персикового, добавляют при перемешивании остальное количество масла персикового, взвесь переносят в сухой отпускной контейнер, добавляют 10 капель масла эвкалиптового.

В виде ушных капель (Guttae otologicae. Ototuttae) применяют водные, неводные и комбинированные растворы. Например капли *водного раствора* димексида. По рецепту

Rp.: Sol. Dimexidi 20 % 20 ml

Da. Signa. На смоченной турунде вводить в слуховой проход 2-3 раза в день (при остром воспалении наружного слухового прохода). растворяют 4,0 г димексид в 10 мл воды, объем раствора доводят водой до 20 мл.

Водно-глицериновый раствор натрия гидрокарбоната применяют для размягчения серных пробок. Так, по рецепту

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 0,5

Glycerini 5,0

Aquae purificatae 5 ml

Misce. Da. Signa. Закапывать в слуховой проход по 7-10 капель 3 раза в день.

раствор готовят при нагревании на водяной бане при температуре 60-70°C.

Комбинация спирта этилового, глицерина и димексид в качестве растворителя способствует повышению проницаемости барабанной перепонки для жидкой части экссудата, с одной стороны, и для фармацевтических субстанций - с другой.

Проверка доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в каплях: плотность водных растворов субстанций списков «А» и «Б», выписываемых в форме капель, близка к единице. Поэтому при проверке доз этих субстанций принято считать, что в 1 мл таких растворов содержится 20 капель (по стандартному каплемеру).

При проверке доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» необходимо рассчитать:

✓ количество капель во всем объеме водного раствора, для чего умножают объем раствора в миллилитрах на 20;

✓ число приемов, на которое рассчитаны капли. Для этого количество капель, содержащееся во всем объеме раствора, делят на число капель, которое указано в рецепте как однократный прием;

✓ разовую и суточную дозы фармацевтических субстанций списков «А» и «Б». Разовую дозу рассчитывают путем деления выписанного количества фармацевтической субстанции на число приемов. Суточную дозу рассчитывают, умножая разовую дозу на число приемов в сутки. Полученные разовые и суточные дозы сравнивают с высшими дозами данной фармацевтической субстанции. Если дозы оказались превышен-

ными, то поступают в соответствии с указаниями: *Постановление № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99».*

Для проверки доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в смеси настоек и других жидких галеновых и новогаленовых средств необходимо учитывать число капель в 1 мл этих жидкостей, указанное в «Таблице капель». Схема расчета такая же, как и в случае проверки доз в каплях - водных растворах.

Зубные капли (*Guttae dentalis* или *Tincturae odontalgicae*) - наружное лекарственное средство, применяемое для прекращения зубной боли. Зубные капли, как правило, представляют смесь (в различных комбинациях) болеутоляющих, противогнилостных и вяжущих средств. Болеутоляющее действие зубных капель зависит от анестезирующих субстанций, входящих в состав применяемого средства, а также от прижигающего действия, которым обладает, например, кислота карболовая. Ранее в аптеках изготавливали зубные капли следующих составов:

<i>Rp.: Chlorali hydrati,</i>	<i>Rp.: Cocaini hydrochlorici 1,0,</i>
<i>Camphorae tritae aa 7,25,</i>	<i>Aether acetici 50,0</i>
<i>Morphii sulfurici 1,75,</i>	<i>Misce. Da. Signa. Зубные кап-</i>
<i>Chloroformii 3,75</i>	<i>ли.</i>
<i>Misce. Da. Signa. Зубные кап-</i>	
<i>ли.</i>	

<i>Rp.: Olei Caryophyllor 0,01.</i>	<i>Rp.: Acidi carbolicci 2,0,</i>
<i>Olei Menthae piperitae</i>	<i>Chloroformii 10,0</i>
<i>Kreosoti aa 3,0</i>	<i>Misce. Da. Signa. Зубные капли.</i>
<i>Misce. Da. Signa. Зубные</i>	
<i>капли.</i>	

Способ применения зубных капель сводится к тому, что необходимо смочить комочек гигроскопической ваты зубными каплями, вложить его в дупло больного зуба, наложить на десну, или смазать ее. Большей частью в продажу зубные капли поступают под условными названиями «Анодин», «Одонताल», «Одонтин» и т. д.

К зубным каплям относятся также *эвтектические смеси*, получающиеся в результате взаиморастворения двух твердых фармацевтических субстанций, одна из которых (или обе) обладают высокими криоскопическими постоянными или низкими температурами плавления. Изготовление эвтектических смесей, сводится к тому, что ингредиенты вносят в сухой контейнер, плотно закупоривают его и помещают в теплую воду (40°C) до растворения фармацевтических субстанций.

Зубные капли ранее широко применялись населением для самолечения, причем бывали случаи отравления. Зубные капли, содержащие, например, креозот приводили к порче и разрушению зубов.

Тем не менее, в заводских условиях изготавливаются «Капли зубные» – комбинированное лекарственное средство, применяемое в стоматологии для лечения различных заболеваний полости рта и снятия зубной боли. Зубные капли выпускаются следующих составов:

- ✓ хлоралгидрат - 33,3 г, камфора - 33,3 г, спирт этиловый - до 100 мл;

- ✓ масло мятное - 3,1 г, камфора - 6,4 г, настойка валерианы - до 100 мл;

- ✓ масло мятное - 3,1 г, камфора - 6,4 г, спирт этиловый - 33,5 г, настойка валерианы - до 100 мл;

- ✓ ментол - 0,06 г, тимол - 0,06 г, фенилсалицилат - 0,75 г, глицерин - 2,5 г, спирт этиловый – 25,0 г

Капли реализуют в контейнерах бесцветного или оранжевого стекла соответствующей емкости, укупоривают по общим правилам. Оформление готовой лекарственной формы проводят с учетом применения гетерогенности системы и физико-химических свойств входящих ингредиентов основными этикетками: «Капли», «Капли в нос», «Наружное» и предупредительными этикетками с учетом свойств фармацевтических субстанций.

Малые объемы и значительная концентрация капель предъявляет особые требования к их изготовлению. Очень важно, чтобы после фильтрования или процеживания концентрация растворов и их количество не уменьшилось больше, чем это допускается нормами отклонений, утвержденными *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Оценку качества капель проводится по следующим показателям:

- ✓ безопасный уровень микробной контаминации для капель (не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 мл капель наружного применения, не более 100 микроорганизмов в 1 мл (г) для приема внутрь);

- ✓ стерильность глазных капель;

- ✓ совместимость фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав капель;

- ✓ точность концентрации фармацевтических субстанций и объема (массы);

- ✓ стабильность химическая и физическая;

- ✓ отсутствие механических включений.

Кроме того, качество изготовленных капель оценивают так же, как и других лекарственных форм: проверяют документацию (рецепт, паспорт письменного контроля, копию рецепта), оформление, упаковку, цвет, запах.

Технология водных извлечений из лекарственного растительного сырья.

Водные извлечения из лекарственных растений являются одна из самых старых лекарственных форм. В Венском диспенсаторщик имелась особая статья, посвященная водным извлечениям, которые были тогда известны под названием «*addition*».

Термин «*decoctum*» встречается впервые в Нюрнбергской фармакопее (1665 г.), а термин «*infusum*» - в Эдинбургской (1758 г.). Согласно указаниям этих руководств, инфузы готовили настаиванием при комнатной температуре в течение 4 ч, а отвары получали упариванием водных извлечений, полученных горячим путем. Нормирование количественного соотношения сырья к извлечениям впервые встречается в фармакопиях конца XIX в., в которых указывается, что из одной части сырья должно получиться 10 частей извлечения. В Российской фармакопее 1798 г. описаны один настой и три отвара, а в Военной фармакопее 1818 г. уже 32 настоя и 30 отваров. С 1785 г. известен настой наперстянки, подробно описанный доктором В. Ветерингом из Бирмингема.

В некоторых старинных фармакопиях упоминаются также концентрированные настои и отвары. Однако эти концентрированные извлечения в дальнейшем были исключены из официальных руководств. До последнего десятилетия XIX в. авторы работ в области исследования процесса экстракции лекарственного сырья исходили из стремления сохранить в полученных средствах составные вещества лекарственного сырья в неизменном виде и, по возможности, все полностью. Отсюда, например, в фармакопиях и пособиях возникло понятие «балластные вещества» - то есть вещества, ненужные с точки зрения терапевтического применения данного материала.

Водные извлечения - это жидкие лекарственные формы (ЖЛФ), представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС), а так же водные растворы сухих или жидких экстрактов-концентратов. По дисперсологической классификации водные извлечения из ЛРС - это свобододисперсные системы с жидкой дисперсионной средой. По своей физико-химической природе водные вытяжки являются сочетаниями истинных, коллоидных растворов и растворов ВМС, извлеченных из растительного сырья, а также эмульсий и суспензий. Следовательно, водные вытяжки представляют собой *полидисперсные системы*, что должно быть учтено при добавлении к ним фармацевтических субстанций.

К лекарственным средствам на основе ЛРС относятся *настои, отвары, чаи*.

Растительные чаи состоят из одного или более измельченного (реже цельного) ЛРС и предназначены для изготовления жидких лекарственных средств орального применения после изготовления водных

извлечений. ЛРС, входящее в состав чая, должно соответствовать требованиям общей и частной статьи. Растительные чаи должны выдерживать требования статей «Лекарственное растительное сырье цельное или измельченное фасованное» и «Сборы».

Сборы представляют собой смеси нескольких видов измельченного (реже цельного) фасованного ЛРС, иногда с добавлением солей, эфирных масел, с определенным действием, предназначенные для применения в лечебных целях после изготовления водных извлечений.

Сборы - старейшая и наиболее простая форма использования лекарственных растений, допускающая в домашних условиях изготовление из них различных «чаев» (настоев и отваров), полосканий, припарок, ванн. Раньше номенклатура применяемых сборов была обширной. Однако вследствие бурного роста фармацевтической промышленности область применения сборов с некоторого времени стала заметно сужаться.

В производстве сборов также произошли изменения. Сборы издавна были лекарственной формой аптечного изготовления. Теперь же они в основной массе вырабатываются на фармацевтических предприятиях. Производство сборов на крупных фармацевтических предприятиях в значительной степени облегчило работу аптек, так как при всей простоте изготовления сборов измельчение лекарственных растений является трудоемкой операцией. Кроме того, на заводском производстве имеются все возможности для дальнейшего совершенствования этой лекарственной формы в отношении как качества резки и однородности смешения, так и устранения основного недостатка сборов - неточности дозирования при их применении.

Сборы - недозированная лекарственная форма. Ответственность за дозирование сбора (отмеривание ложкой) возлагается на самого пациента. Поэтому в состав сборов никогда не вводят лекарственные растения, отнесенные к спискам «А» и «Б». Части лекарственных растений вводят в сборы: в целом виде мелкие цветки и цветочные корзинки (например, ромашки, бузины, тысячелистника), а также некоторые семена и ягоды; в изрезанном или раздробленном виде - все корни и корневища, кора, травы, крупные листья и некоторые цветы (липовый цвет); в истолченном или крупноизмельченном виде - плоды, семена, а также некоторые мелкие и хрупкие листья (например, толокнянка). Степень измельчения растительного материала зависит от вида сбора, для которого он предназначен.

Части растений, входящие в состав чаев или сборов, которые служат для приготовления настоев или отваров для внутреннего употребления или для полоскания горла, должны быть измельчены в соответствии с особенностями растительного сырья, а входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок - должны иметь кусочки размером не более 2 мм. Необходимая степень измельчения достигается с помощью ситовых механизмов. При всех

степенях измельчения пыль отсеивают сквозь сито с размером отверстий 0,2 мм. Измельчение растительных материалов производят ручным способом: в небольших мельницах или в металлических ступках.

Основная трудность в изготовлении сборов - равномерное смешение составных частей, поскольку кусочки их имеют разную величину, форму, вес и поэтому явно выраженную склонность к расслаиванию. Для однородного перемешивания компоненты сборов смешивают на большом листе глянцевой бумаги с помощью шпателя.

Для однородного смешивания сборов с эфирными маслами или фармацевтическими субстанциями необходимо введение их в виде растворов в воде или спирте этиловом с последующей сушкой. После удаления растворителя введенные субстанции в виде мелких кристаллов довольно прочно удерживаются в складках листьев и цветов, между волосками, которыми часто покрыта поверхность листьев, цветов и стеблей, в трещинах кусочков корней, чем предупреждается расслоение сбора.

В тех случаях, когда измельченные части растения не могут механически удерживать на своей поверхности кристаллики солей вследствие отсутствия опушения на листьях или кожистости (листья сенны и др.), применяют способ пропитывания измельченных частей водным раствором соли с последующим высушиванием влажной массы в сушилке.

Сборы реализуют в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой или в двойных бумажных пакетах 50; 100; 150 и 200 г. На этикетке указывают состав сбора и способ употребления.

Оценку качества сборов проводят по требованиям фармакопей. Хранят сборы в сухом месте.

Технология водных извлечений из растительного сырья, содержащего алкалоиды, сердечные гликозиды, эфирные масла.

Использование водных извлечений при различных заболеваниях началось в глубокой древности. Еще Клавдий Гален (около 1800 лет назад), отвергший мнение Гиппократов о существовании в природе лекарственных средств в готовом виде, утверждал, что в растениях наряду с действующими веществами есть и балластные, которые могут оказывать вредное влияние на организм. Уже в те времена стремились путем простейшей обработки растительного материала получить более удобную для применения форму. Особенно настойчиво защищал идею замены растительного материала извлечениями из них Парацельс, презрительно именовавший цельную траву «супной приправой».

В современной медицинской практике настои и отвары находят довольно широкое применение. Они используются как сами по себе, так

и в составе сложных лекарственных форм в сочетании с разнообразными фармацевтическими субстанциями. Их назначают внутрь в виде микстур и наружно - в качестве примочек, полосканий, ванн. *Особенностями* данных лекарственных форм является то, что они применяются для лечения вялотекущих, хронических заболеваний и не используются для оказания первой медицинской помощи. В современной рецептуре аптек водные извлечения составляют 10-20 %.

Настои, отвары и чаи характеризуются рядом *преимуществ*:

- ✓ более редкое и легкое по характеру побочное действие;
- ✓ более дешевые по сравнению с другими лекарственными формами
- ✓ сравнительно быстрая и простая технология, не требующая сложного оборудования и, следовательно, доступная любой аптеке.

Тем не менее, водные вытяжки из ЛРС имеют *ряд недостатков*:

- ✓ наблюдается большая вариация в содержании биологически активных веществ в лекарственных растениях и в получаемых из них лекарственных средствах;
- ✓ нестойкость при хранении вследствие содержания большого количества питательных веществ (сахар, крахмал, слизь, протеины), являющиеся благоприятной средой для развития микроорганизмов;
- ✓ в водных вытяжках может происходить коагуляция ВМС и коллоидов, химическое разрушение некоторых фармацевтических субстанций;
- ✓ невозможность проведения аналитического контроля изготовленного настоя, отвара и чая.

Экстрагирование (экстракция) - процесс разделения смеси жидких или твердых веществ с помощью избирательных (селективных) растворителей (экстрагентов). Физическая сущность экстракции состоит в переходе извлекаемого (экстрагируемого) вещества из одной фазы (жидкой или твердой) в фазу жидкого экстрагента при их взаимном соприкосновении. Экстракция включает следующие основные операции:

- ✓ приведение в контакт (смешение) исходной смеси веществ и экстрагента.
- ✓ механическое разделение образующихся 2 фаз.
- ✓ удаление и регенерацию экстрагента из каждой фазы.

Применяемый экстрагент должен обладать селективностью и химической инертностью, возможно меньшей летучестью, нетоксичностью, доступностью и низкой стоимостью.

Достоинствами процесса экстракции являются низкие рабочие температуры, рентабельность извлечения ценных компонентов, относительная простота аппаратуры и доступность ее.

Условно процесс собственно экстракции разбивают на 3 стадии:

- ✓ смачивание растительного материала и проникновение экстрагента внутрь него (эндоосмос);

✓ образование «первичного сока» - наполнение клеток экстрагентом, растворение целевых веществ;

✓ переход веществ из растительного материала в жидкую среду (массообмен).

Экстракция является массообменным процессом. Эффективность массообменных процессов определяется уравнением Фика-Шукарева:

$$dS/(dt) = -D \times F \times dc/(dx),$$

где $dS/(dt)$ - скорость диффузионного процесса, м/с; D - коэффициент молекулярной диффузии, м/с; F - площадь диффузного обмена (суммарная площадь измельченного растительного сырья), м; $dc/(dx)$ - градиент концентрации (изменение концентрации вещества на расстоянии dx); знак (-) обозначает, что диффузионный процесс направлен в сторону уменьшения концентрации.

Анализ уравнения Фика-Шукарева показывает, что эффективность извлечения биологически активных веществ из ЛРС прямо пропорциональна коэффициенту диффузии, разности концентраций вещества в сырье и растворе и поверхности массообмена, то есть измельченности сырья.

Математическое выражение коэффициента диффузии было дано Эйнштейном:

$$D = \frac{RT}{N} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r}$$

где R - газовая постоянная 8,32 Дж/(град.моль); T - абсолютная температура; N - число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$); η - вязкость, в н/(с · м); r - радиус диффундирующих частиц, в м.

Из приведенного уравнения видно, что коэффициент диффузии увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды и размера частиц вещества.

В практике численные значения коэффициентов молекулярной диффузии берут из справочников или специально рассчитывают.

Качество водных вытяжек из ЛРС зависит от стандартности ЛРС, степени его измельченности, соотношения сырья и экстрагента, физико-химического состава сырья, режима экстракции (температура и режим настаивания), pH экстрагента и его природа, микробиологической чистоты ЛРС, разности концентраций.

Для изготовления извлечений из ЛРС необходимо использовать **стандартное сырье**. Стандартным называется сырье, соответствующее требованиям нормативных документов. Состав и концентрация водных извлечений, сила и характер их действия на организм зависят прежде всего от исходного сырья и, в частности, от содержания в нем биологически активных веществ. Количество последних в растительных материалах колеблется в зависимости от условий и места произрастания растения, времени сбора, режима сушки и других причин.

Чаще всего речь идет о сырье, содержащем алкалоиды и сердечные гликозиды. Содержание алкалоидов в лекарственном растительном сырье выражается в процентах. Сырье, содержащее сердечные гликозиды, подвергается биологической стандартизации. Его активность выражается в единицах действия (кошачьих, лягушачьих, голубиных).

Лягушачья единица действия (ЛЕД) - наименьшая доза лекарственного средства, вызывающая у подопытных лягушек в течение 1 ч остановку сердца в систоле. Растительные материалы, поступающие на склады, должны сопровождаться аналитическим паспортом, в котором имеются данные о количестве содержащихся в данном сырье биологически активных веществ.

Для изготовления водных извлечений должно использоваться только стандартное сырье или сырье повышенной кондиции. При использовании сырья с повышенным содержанием биологически активных веществ его следует брать в меньших количествах с учетом поправочного коэффициента:

$$X = \frac{A \times B}{B},$$

где X - количество сырья повышенной кондиции; A - прописанное количество растительного сырья; B - фактическое содержание гликозидов или алкалоидов в 1 г сырья; B - стандартное содержание гликозидов или алкалоидов в 1 г сырья.

Сырье с меньшим содержанием биологически активных веществ, чем положено по стандарту для изготовления извлечений, применять не разрешается.

Для увеличения поверхности соприкосновения между частицами лекарственного растительного сырья и экстрагента, необходимо *измельчить сырье*. В сборах степень измельчения ЛРС устанавливается с учетом морфологических особенностей перерабатываемого сырья и химической природы содержащихся в нем биологически активных веществ. Листья, цветки, травы измельчают до размеров частиц не более 5 мм (листья толокнянки и другие кожистые листья - не более 1 мм) стебли, кору, корневища, корни - не более 3 мм, плоды и семена - не более 0,5 мм. Сырье должно быть отсеяно от пыли, так как в воде балластные вещества набухают, масса будет склеиваться, обволакиваться воздухом и плохо смачиваться.

В процессе настаивания вокруг частичек сырья постепенно повышается содержание извлекаемых веществ. Если экстрагент неподвижен, вокруг частицы образуется область с высокой концентрацией экстрагируемых веществ. Поэтому изготовление извлечений из ЛРС необходимо проводить *при частом помешивании*.

Особенностью расчетов и изготовления водных извлечений является то, что сырье при настаивании на водяной бане поглощает определенное количество воды, которая удерживается в нем даже после отжатия. Поэтому, чтобы изготовить прописанный объем водного извлече-

ния, воду рассчитывают используя коэффициент водопоглощения (K_v) или с помощью расходного коэффициента (K_r , только для корней алтея). K_v показывает, какое количество экстрагента (мл) удерживается с 1,0 ЛРС после его отжатия (табл. 15).

Таблица 15 - Коэффициенты водопоглощения лекарственного растительного сырья.

Наименование сырья	K_v	Наименование сырья	K_v
Кора дуба	2,0	Лист толокнянки	1,4
Кора калины	2,0	Листья шалфея	3,3
Кора крушины	1,6	Плоды рябины	1,5
Корни аира	2,4	Плоды шиповника	1,1
Корни истода	2,2	Трава горичвета	2,8
Корни солодки	1,7	Трава зверобоя	1,6
Корневища змеевика	2,0	Трава ландыша	2,5
Корневища с корнями валерианы	2,9	Трава полыни	2,1
Корневища с корнями кровохлебки	1,7	Трава пустырника	2,0
Корневища лапчатки	1,4	Трава сушеницы	2,2
Листья брусники	1,5	Трава хвоща полевого	3,0
Листья крапивы	1,8	Трава череды	2,0
Листья мать-и-мачехи	3,0	Цветки липы	3,4
Листья мяты	2,4	Цветки ромашки	3,4
Листья подорожника	2,8	Шишки хмеля	3,2
Листья сенны	1,8		

Если K_v для сырья отсутствует, рекомендуется использовать следующие значения:

- ✓ для корней и корневищ - 1,5 мл/г;
- ✓ для коры, травы и цветков - 2,0 мл/г;
- ✓ для семян - 3,0 мл/г;
- ✓ для брикетов - 2,3 мл/г.

Количество воды, которое используется для получения настоев, отваров и чаев должно обеспечивать полноту извлечения биологически активных веществ. Оптимальные количества экстрагента регламентируются прописями. В Государственной фармакопее Республики Беларусь все настои, отвары и чай по соотношению сырья (весовые части) и готовой вытяжки (объемные части) делятся на три группы:

✓ настои, отвары и чай из несильнодействующих растительного материала: при отсутствии указаний количества лекарственного растительного сырья получают из 10 весовых частей сырья 100 объемных частей настоя, отвара и чая;

✓ настои, отвары и чай из лекарственного растительного сырья - травы горичвета и корневища с корнями валерианы готовят в соотношении 1:30. В соотношении 1:30 готовят также водные вытяжки мыльнянки, морского лука, сенегги, корней и корневищ синюхи;

✓ настои, отвары и чай из растений группы сильнодействующих готовят в соотношении 1:400.

Температура и *режим экстракции* оказывают значительное влияние на качественный и количественный состав водных извлечений. Повышение температуры увеличивает скорость диффузионного обмена и поэтому ускоряет экстракцию биологически активных веществ. Однако в растительном сырье часто содержатся термолабильные вещества, которые разрушаются при длительном воздействии высокой температуры. В некоторых случаях нагревание нежелательно вследствие значительного перехода в вытяжку балластных веществ. Поэтому для получения водных вытяжек используют несколько способов экстрагирования. Соответственно этим способам различают четыре группы извлечений:

- ✓ настои, изготовленные холодным способом;
- ✓ настои, изготовленные горячим способом;
- ✓ отвары;
- ✓ чаи.

При изготовлении водных извлечений нужно строго придерживаться регламентированного Государственной фармакопеей Республики Беларусь режима экстракции. Измельченный растительный материал помещают в подогретую инфундирку, заливают рассчитанным количеством воды очищенной комнатной температуры и настаивают на кипящей водяной бане (при периодическом перемешивании): отвары - в течение 30 мин, настои - в течение 15 мин. По истечении указанных сроков сосуд снимают с водяной бани и продолжают настаивать при комнатной температуре: отвары - в течение 10 мин, настои - не менее 45 мин, после чего процеживают (отжимая остаток растительного материала) и добавляют воду до предписанного объема вытяжки. Следует иметь в виду, что полное охлаждение вытяжек происходит не ранее, чем через 4 ч. Поэтому установленное фармакопеей время охлаждения является минимальным и не должно нарушаться. В это время происходит дополнительное извлечение биологически активных веществ, а 15-минутного настаивания недостаточно для полного их извлечения. Для некоторых извлечений (из листьев наперстянки) срок охлаждения важен потому, что гликозид дигитоксин лучше растворим в холодной воде, чем в горячей. Водные извлечения из листьев сенны также следует максимально охладить, так как в процессе охлаждения происходит самоочищение жидкостей от некоторых балластных веществ (смолистые вещества, вызывающие боли в желудке), обладающие меньшей растворимостью в холодной воде.

Время охлаждения отваров короче, чем настоев - 10 мин. Это объясняется более длительным их настаиванием на кипящей водяной бане (30 мин), а также тем, что отвары содержат значительное количество высокомолекулярных компонентов, растворы которых после охлаждения загустевают и трудно процеживаются.

Для изготовления чаев указанное количество измельченного лекарственного растительного сырья заливают указанным количеством

кипящей воды и выдерживают в течение указанного промежутка времени.

Подготовка оборудования заключается в прогревании инфундирки на кипящей водяной бане в течение 15 мин. *Технологическая схема изготовления водных вытяжек из лекарственного растительного сырья в аптеках* представлена на рисунке 13.



Рис. 13 - Технологическая схема изготовления водных вытяжек из лекарственного растительного сырья в аптеках.

Общая технология настоев: измельченное ЛРС запаривают водой комнатной температуры, взятой с учетом K_v (если навеска сырья до 1,0, то K_v не используется), настаивают в инфундирном аппарате или в соответствующей емкости на кипящей водяной бане при частом помешивании в течение 15 мин, затем настаивают при комнатной

температуре 45 мин, процеживают, в подставку, отжимая растительное сырье, переносят в мерный цилиндр и доводят до требуемого объема.

Фармацевтические субстанции должны вводиться в совершенно готовые, процеженные и охлажденные вытяжки, полученные растворы снова процеживают.

При изготовлении водных вытяжек непосредственно из растительного сырья использование концентрированных растворов фармацевтических субстанций запрещается, так как в этом случае вытяжки нужно было бы готовить на уменьшенном количестве воды. Настойки, жидкие экстракты, сиропы прибавляют к микстурам, содержащим настои и отвары, в последнюю очередь Нерастворимые субстанции вводят в водные вытяжки путем суспендирования или эмульгирования.

Водные извлечения из ЛРС, содержащего алкалоиды изготавливаются из травы термопсиса, травы красавки, травы белены, травы дурмана, спорыньи.

С заниженным содержанием биологически активных веществ сырье не используется. При использовании сырья с повышенным содержанием алкалоидов производится перерасчет.

На процесс извлечения влияет рН экстрагента. Алкалоиды в сырье могут содержаться в виде солей и в виде оснований. Алкалоиды-соли в воде растворимы, а алкалоиды-основания - нет. Чтобы их растворить, экстрагент необходимо подкислить. Подкисление осуществляют добавлением 0,83 % раствора кислоты хлористоводородной или 0,1 % раствора кислоты лимонной. Кислоты берут по весу столько, сколько содержится алкалоидов в чистом виде во взятом ЛРС.

Если сырье нестандартное, то количество кислоты хлористоводородной не изменится. *Исключения:*

- ✓ при получении водного извлечения из травы термопсиса, подкисление экстрагента не производят, так как алкалоиды находятся в ней в виде солей.

- ✓ рожки спорыньи настаивают на водяной бане 30 мин и охлаждают искусственно, так как они термолabile.

Водные извлечения из ЛРС, содержащего гликозиды изготавливают из листьев наперстянки, листьев ландыша, травы адониса

Используется сырье по биологической активности отвечающее требованиям нормативным правовым актам, или делается пересчет. Активность сырья указывается в рабочей прописи

При настаивании необходимо соблюдать режим экстракции. Если увеличить время или температуру при экстракции, то сердечные гликозиды будут разрушаться, так как они содержат в своем составе эфирную группировку.

Водные извлечения из ЛРС, содержащего эфирные масла изготавливают из корневищ с корнями валерианы, листьев мяты, шалфея, цветков ромашки, и др.

Из этого сырья готовят только настои. Готовят в плотно закрытой инфундирке (чтобы не улетучивались эфирные масла). Необходимо перемешивать не открывая инфундирный стакан (деколятор). Настой процеживают после охлаждения 45 мин при комнатной температуре, чтобы не произошла потеря биологически активных веществ.

Изготовление настоев и отваров ведут в специальных аппаратах, называемых инфундирными (от латинского *infundo* - настаивать). Он представляет собой водяную баню, в которую погружают инфундирки с залитым водой растительным сырьем. Инфундирка представляет собой стакан с ручкой и крышкой.

Инфундирки могут быть эмалированные, из нержавеющей стали и фарфоровые. Инфундирки должны изготавливаться из материалов, не взаимодействующих с веществами растительного сырья, которые обладают достаточной теплопроводностью и механической прочностью. Разрешается применять инфундирки фарфоровые, эмалированные, из нержавеющей стали.

Фарфоровые инфундирки плохо прогреваются, поэтому необходимо их предварительно подогреть в течение 15 мин. Инфундирка должна находиться на высоте 5-8 см над поверхностью воды, температура внутри инфундирки должна составить 97-98°C. Не рекомендуется применять инфундирки из дюралюминия для изготовления отваров с дубильными веществами, алкалоидами, органическими кислотами (настой корней и корневищ валерианы).

Нагревание инфундирок проводится на специальных водяных (паровых) банях - инфундирных аппаратах, рассчитанных на 2-3 инфундирки. В настоящее время в аптеках имеется несколько марок инфундирных аппаратов, отличающихся по конструкции, емкости и количеству инфундирных стаканов.

Аппарат инфундирный с электрическим нагревом АИ-3 состоит из корпуса, в нижней части которого расположены электронагреватели, а на крышке находятся 3 конфорки для размещения фарфоровых инфундирных стаканов (рис. 14).

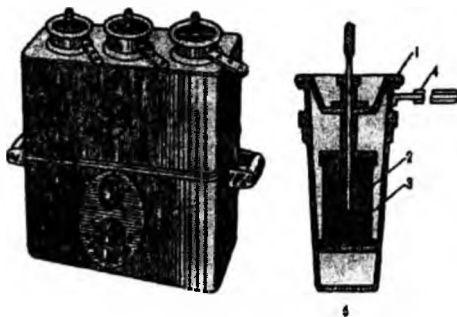
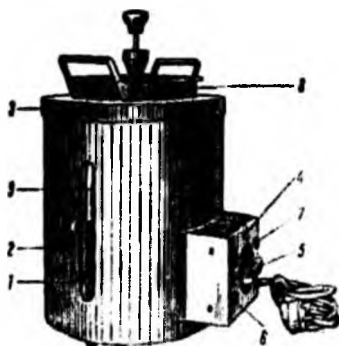


Рис. 14 - Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3 (слева(а), инфундирка с магнитными мешалками (справа): 1-крышка; 2-сетчатая корзина; 3-отжимный диск; 4-ручка.

Инфундирные стаканы снабжены сетчатыми корзинами с подвижно смонтированным внутри них отжимным диском. Вместимость большого инфундирного стакана 500 мл, а 2 малых - по 300



мл. Быстрый нагрев воды на водяной бане осуществляется при установке ручки переключателя в положение 1000 Вт. После закипания воды в водяной бане ручку переключателя устанавливают в положение 500 Вт и устанавливают инфундирные стаканы в соответствующие конфорки.

Рис. 15 - Инфундирный аппарат АИ-3000.

Запрещается включать аппарат в сеть при незаполненной водой очищенной водяной бане. В процессе работы уровень воды не должен опускаться ниже уровня нижней контрольной риски водомерного стекла.

Аппарат инфундирный АИ-3000 (рис. 15) предназначен для изготовления из лекарственного растительного сырья настоев и отваров объемом до 3000 мл.

Аппарат состоит из цилиндрического корпуса, сделанного в виде водяной бани с водомерным стеклом и электронагревателями с максимальной потребляемой мощностью 1200 Вт.

Корпус закрыт металлическим кожухом, на котором укреплена панель управления с переключателем электронагревателей, сигнальными лампами и предохранителями. В инфундирном сосуде размещен перфорированный стакан с отжимным устройством, которое представляет собой перфорированный диск со штоком и рукояткой, подвижно смонтированной в крышке инфундирного сосуда. С помощью отжимного устройства можно осуществлять перемешивание настоя (отвара) и отделять жидкую фракцию путем отжатия содержимого.

В перфорированный стакан помещают отвешенное лекарственное растительное сырье. Водяную баню наполняют водой очищенной до метки на водомерном стекле, конфорку закрывают крышкой и включают аппарат в сеть, установив переключатель мощности в положение «3», соответствующее максимальной мощности (1200 Вт). После закипания воды в водяной бане в конфорку устанавливают инфундирный сосуд с лекарственным растительным сырьем, помещенным в перфорированный стакан и залитым рассчитанным количеством воды очищенной. После повторного закипания в водяной бане переключают мощность аппарата на режим поддержания кипения (положение переключателя «2» или «1», соответствующее 600 или 300 Вт). По истечении экспозиции настаивания аппарат отключают от сети, инфундирный сосуд вынимают из конфорки водяной бани, а настой или отвар охлаждают, после чего отжимают содержимое

перфорированного стакана. По окончании работы детали аппарата очищают от остатков растительного сырья, промывают водой с применением моющего средства, затем ополаскивают водой очищенной и сушат. Необходимо постоянно следить за уровнем воды в водяной бане и доливать ее до метки на водомерном стекле. При эксплуатации инфундирного аппарата следует соблюдать требования электробезопасности, изложенные в инструкции. Аппарат выпускается серийно и рекомендуется для использования в крупных производственных аптеках и аптеках организаций здравоохранения.

Аппарат инфундирно-стерилизационный с огневым нагревом предназначен для получения водных извлечений из растительного лекарственного сырья, а также стерилизации текучим паром лекарственных средств. Основной частью аппарата является водяная баня с крышкой, имеющей отверстия для инфундирных стаканов вместимостью 0,25 и 0,5 л. Внутри бани находится сетка для размещения стерилизуемых предметов. Водяная баня изготовлена из алюминия. Ее нагрев можно проводить на газовой плите, электроплитке. В комплект аппарата входят инфундирные стаканы. Конструкция аппарата устаревшая, но он используется еще во многих аптеках.

Аппарат инфундирно-стерилизационный с электрическим нагревом отличается от описанного выше наличием встроенных тепло-электронагревателей.

В настоящее время весьма актуальным является вопрос об индивидуализации способов изготовления водных извлечений в зависимости от физико-химических свойств биологически активных веществ.

Важным условием при изготовлении водных извлечений является аппаратура, обеспечивающая определенную мощность нагрева инфундирного аппарата, что влияет на температуру жидкости в инфундирке и полноту извлечений действующих веществ. Это особенно важно для технологии больших объемов извлечений до 1000-3000 мл. Целесообразно иметь универсальный аппарат с переключателем мощности нагрева в соответствии с получаемым объемом извлечения.

Совершенствование технологии настоев и отваров осуществляется по следующим основным направлениям:

- ✓ взаме растительного сырья использование соответствующих экстрактов-концентратов;
- ✓ расширение ассортимента экстрактов-концентратов, совершенствование их изготовления и качества;
- ✓ повышение антимикробной стабильности настоев и отваров путем добавления консервантов;
- ✓ совершенствование аппаратуры, применяемой при изготовлении водных извлечений.

Водные вытяжки - скоропортящиеся продукты, поэтому при реализации на контейнерах должны быть этикетки «Хранить в защищен-

ном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C » и «Перед употреблением взбалтывать». Эtiquettes «Микстура» - для внутреннего применения и для наружного применения «Наружное». Срок хранения водных извлечений в аптеке - 2 суток (*Государственная фармакопея Республики Беларусь*).

Технология водных извлечений из растительного сырья, содержащего сапонины, дубильные вещества, антрагликозиды, феногликозиды.

По дисперсологической классификации *отвары* представляют собой свободные всесторонне-дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой. Готовятся отвары из грубого в гистологическом отношении сырья (кора, корневища, плоды, кожистые листья и корни). Изготовление настоев и отваров осуществляется экстрагированием ЛРС водой при определенном режиме настаивания. Динамика соотношения сырья и экстрагента зависит от ряда факторов: степени измельченности ЛРС, режима настаивания, физико-химической природы биологически активных веществ, величины pH, а также от качества используемой аппаратуры. Строгое соблюдение установленного режима извлечения гарантирует доброкачественность настоев и отваров, зависящую от полноты извлечения биологически активных веществ и их неизменности. Технология отваров имеет свои особенности.

Для изготовления отваров, содержащих сапонины используют следующее ЛРС: корневище и корни синюхи, корень истода, корень сенеги, солодковый корень и др. Готовят всегда отвары. Наиболее полное извлечение сапонинов происходит при слегка щелочной реакции. В связи с этим, если в отвар, например, синюхи, по прописи будет введен гидрокарбонат натрия, некоторое количество его (1,0 г натрия гидрокарбоната на 10,0 сырья) необходимо добавлять в инфундирку перед настаиванием.

Для изготовления отваров, содержащих дубильные вещества используют кору дуба, корни и корневища лапчатки, корневища змеиного. Готовят только отвары, которые процеживают в горячем виде немедленно после снятия инфундирки с водяной бани. Это объясняется лучшей растворимостью дубильных веществ в горячей воде. Охлаждение вытяжки в течение 10 мин может привести к тому, что биологически активные вещества при процеживании останутся на ватном тампоне.

Для изготовления отваров, содержащего антрагликозиды используют корни ревеня, кору крушины, плоды жостера, листья сенны. Готовят отвары, так как форма настоя вследствие морфолого-анатомических особенностей сырья и свойств биологически активных веществ не обеспечивает их полного перехода в вытяжку. Однако чрез-

мерное удлинение срока нагревания (более 30 мин) вызывает расщепление оксиметилантрахинонов. Отвары корней ревеня, коры крушины, плодов жостера необходимо процеживать немедленно после снятия с водяной бани, так как антраценпроизводные хорошо растворимы в горячей воде и плохо в холодной. Отвары листьев сенны процеживают после охлаждения. В качестве сопутствующих веществ листья сенны содержат смолы. При попадании в желудок они вызывают сильное раздражение слизистой и боли. После полного охлаждения вытяжки смолистые вещества выпадают в осадок.

Для изготовления отваров, содержащего феногликозиды используют листья толокнянки и листья брусники. Основным ингредиентом является гликозид - арбутин. Листья плотные, кожистые. Поэтому их измельчают до размера не более 1 мм. При более крупном измельчении листьев толокнянки в вытяжку переходит лишь 50 % арбутина. Из листьев толокнянки готовят только отвары, даже если в рецепте прописан настой. В качестве сопутствующих веществ толокнянка содержит дубильные вещества. Поэтому отвары процеживают немедленно после снятия с водяной бани. В противном случае дубильные вещества выпадут в осадок, и на них может адсорбироваться арбутин.

Настои и отвары часто назначают в составе сложных лекарственных средств вместе с другими фармацевтическими субстанциями. Последние должны вводиться в совершенно готовые процеженные и охлажденные извлечения. При введении в настои и отвары растворимых субстанций полученные растворы должны быть еще раз процежены. При экстемпоральном изготовлении настоев и отваров из растительных материалов использование бюреточной системы становится невозможным, так как в этом случае извлечение нужно было бы готовить на уменьшенном количестве воды, что является недопустимым. Изготовление микстур с настоями на бюреточных установках возможно только при наличии соответствующих концентратов. При этом концентрат сначала следует разбавлять водой и лишь после этого смешивать с концентрированными растворами солей. В случае непосредственного смешивания концентрированных растворов солей с концентратами настоев возможно выпадение осадков или образование муты. Настойки, экстракты, жидкие сиропы прибавляют к микстурам, содержащим настои или отвары, в последнюю очередь, обычно непосредственно в контейнер для реализации. Нерастворимые субстанции вводят в микстуры путем суспендирования или эмульгирования. Некоторые водные извлечения обладают свойствами защитных ПАВ. Настои, содержащие сапонины, обладают выраженными эмульгирующими свойствами.

Водные извлечения из лекарственного растительного сырья изготавливаются около 2 ч, непостоянны по составу (зависимость процесса извлечения от многих факторов), химически неустойчивы и склонны к

микробной контаминации при хранении. Поэтому вопрос стабилизации водных извлечений является актуальным.

Водные извлечения по своей природе подвержены интенсивному микробному обсеменению, поскольку являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. В связи с этим предложены различные способы их антимикробной стабилизации:

- ✓ асептический способ изготовления с последующей (при возможности) стерилизацией;

- ✓ добавление к извлечениям безвредных для организма консервантов (10 % спирта этилового, 0,1 % натрия бензоата, 0,05-0,1 % кислоты сорбиновой, 0,1 % нипагина и нипазола, эфирных масел).

Отвары, как и другие водные вытяжки, в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь* в аптеках хранятся не более 2 суток, так как являются скоропортящимися продуктами. При реализации на контейнерах должны быть этикетки «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C» и «Перед употреблением взбалтывать». Этикетки «Микстура»- для внутреннего применения и для наружного применения «Наружное».

Технология водных извлечений из растительного сырья, содержащего слизи и из экстрактов-концентратов.

Водные извлечения, содержащие слизи, отличается от настоев высокой вязкостью, обусловленной переходом в извлечение слизей из ЛРС. Водные извлечения, содержащие слизи прописываются как для внутреннего применения, так и для наружного применения в виде клизм. Их назначают как обволакивающие и смягчительные средства, поэтому с ними реализуют различные фармацевтические субстанции, раздражающие слизистые оболочки (хлоралгидрат, соли кислоты бромистоводородной, антипирин и др.). Слизь несовместима со спиртовыми, кислыми и щелочными жидкостями. Их готовят растворением камер в воде или извлечением слизистых компонентов, содержащихся в ЛРС (алтейный корень, семена льна и др.).

Методы изготовления водных извлечений, содержащих слизи зависят от его гистологического строения сырья и наличия в нем сопутствующих веществ, а также от физико-химических свойств извлекаемых слизистых веществ. Методом холодного экстрагирования в аптеках готовят только настой из корня алтея, остальные виды сырья в аптеках отсутствуют. Если в рецепте прописан настой, отвар или слизь корня алтейного, то готовится настой. Корень алтея содержит до 35 % слизи, 37 % крахмала и сахар. Крахмал – балластный ингредиент. Чтобы в вытяжку переходила только слизь, настаивание ведется при комнатной температуре.

Настой алтейного корня готовят холодным способом - настаиванием растительного материала при комнатной температуре в течении 30 мин, без последующего отжатия сырья. Слизь по свойствам лучше растворима в горячей воде, следовательно, ее выход будет больше при горячем способе настаивания. Настой корня алтея при отсутствии указаний о количестве сырья, готовят в соотношении 1:20, то есть из 5,0 г корня алтея готовят 100 мл настоя. Учитывая, что вытяжку готовят без последующего отжатия сырья, используют расходный коэффициент.

Расходный коэффициент - это величина показывающая во сколько раз следует увеличить количества корня алтея и воды, чтобы получить прописанное в рецепте количество настоя алтея. При настаивании 5,0 г корня алтея со 100 мл воды получается около 77 мл готового извлечения без отжатия корня. Таким образом, 5,0 г корня алтея удерживает 23 мл извлечения, а 1,0 г - соответственно 4,6 мл. Отсюда расходный коэффициент:

$$K_{расх.} = \frac{100}{100 - (5 \cdot 4,6)} = \frac{100}{77} = 1,3$$

Таким образом, для получения 5 % настоя корня алтея сырья необходимо взять 6,5 г ($5 \times 1,3$) и воды 130 мл ($100 \times 1,3$). Расходные коэффициенты для настоев корня алтея при других соотношениях:

1:100-1,0; 5:2:100-1,10; 3:100-1,15; 4:100-1,20; 5:100-1,30

Изготовление многокомпонентных водных извлечений из сырья, содержащего одну и ту же группу биологических активных веществ, независимо от гистологической структуры готовят одновременно. Например, при изготовлении микстуры Кватера

Rp.: Infusi rizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0

Infusi foliorum Menthae ex 4,0 200 ml

Coffeini-natrii benzoatis 0,4

Amidopyrini 0,6

Nalrii bromidi 3,0

Magnii sulfatis 0,8

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день. извлечения из корневищ и корней валерианы ($K_v = 2,9$) и листьев мяты ($K_v = 2,4$) готовят одновременно. Воды в данном случае берут:

$$200 + (10,0 \times 2,9) + (4,0 \times 2,4) = 238,6 \text{ мл.}$$

После доведения настоя до заданного объема (200 мл) растворяют выписанные ингредиенты и настой процеживают в контейнер для реализации.

Если прописано извлечение из лекарственного растительного сырья, требующего различного режима настаивания, извлечения готовят раздельно с максимальным количеством воды, не меньшим 10-кратного количества по отношению к сырью с учетом коэффициента водопоглощения. Например:

Rp.: Infusi radices Althaeae ex 10,0

Infusi herbae Leonuri

Infusi foliorum Farfarae ana 20,0

Decocti corticis Viburni ex 2,5 1000 ml

Misce. Da. Signa. По 2 столовые ложки 4 раза в день.

Применение концентратов значительно ускоряет реализацию лекарственных средств, повышает производительность труда фармацевта и позволяет использовать бюреточную систему. Фармацевтическая промышленность выпускает сухие экстракты-концентраты 1:1 (термописис, горицвет, алтейный корень) и жидкие 1:2 (валериана, пустырник, горицвет). Концентраты 1:1 берут в количестве, равном массе ЛРС, прописанного в рецепте; концентраты 1:2 - в двойном количестве.

Изготовление многокомпонентных водных извлечений из ЛРС, содержащих одну и ту же группу биологических активных веществ, независимо от гистологической структуры разрешается готовить в одном инфундирном стакане.

Если прописано извлечение из ЛРС, требующего различного режима настаивания, извлечения готовят отдельно с максимальным количеством воды, не меньшим 10-кратного количества по отношению к сырью и с учетом коэффициента водопоглощения.

Сухие концентраты сначала растирают в ступке, а затем постепенно смывают растворителем в подставку, а жидкие концентраты добавляют в конце изготовления микстуры. При этом другие твердые фармацевтические субстанции могут добавляться в виде концентрированных растворов с помощью бюреток или пипеток. При необходимости растворения солей (отсутствуют в виде концентрированных растворов), их растворяют после растворения экстрактов-концентратов и разбавления раствора. При необходимости растворения больших количеств солей (электролитов), с целью предотвращения высаливающего эффекта ВМС и коагуляции коллоидных частиц из растворов экстрактов-концентратов, необходимо растворитель делить на 2 части. В одной части растворять экстракт-концентрат, во второй - соли. Затем растворы объединить, довести до нужного объема в цилиндре (сухих субстанций более 3 %) и процедить через небольшой фильтр в отпускной контейнер.

«Сухие» микстуры от кашля для детей и взрослых, содержащие экстракты-концентраты из лекарственного растительного сырья, разбавляют в домашних условиях соответствующим количеством воды.

Слизи и водные вытяжки, в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь* в аптеках хранятся не более 2 суток, так как являются скоропортящимися продуктами. При реализации на контейнерах должны быть этикетки «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C» и «Перед употреблением взбалтывать». Этикетки «Микстура» - для внутреннего применения и для наружного применения - «Наружное».



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Жидкие лекарственные формы, их характеристика и классификация. Растворители.
2. Водоподготовка. Оборудование для получения воды очищенной. Условия получения, сбора, хранения воды очищенной. Контроль качества воды очищенной.
3. Растворы, требования к ним. Способы обозначения концентрации растворов фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в рецептах.
4. Растворимость фармацевтических субстанций. Технологическая схема изготовления водных растворов в аптеках.
5. Фильтрация и процеживание растворов. Фильтрующие материалы и требования к ним.
6. Технология изготовления растворов из медленно растворимых веществ, растворов с использованием комплексообразования, из фармацевтических субстанций, обладающих окислительными свойствами.
7. Концентрированные растворы для бюреточной установки их характеристика. Технология жидких лекарственных средств с использованием концентрированных растворов. Фильтрация и хранение концентрированных растворов.
8. Классификация стандартных фармакопейных растворов
9. Технология растворов I и II групп, растворов, имеющих два названия.
10. Характеристика неводных растворов, их классификация.
11. Летучие и нелетучие растворители используемые в аптечной практике, их характеристика. Способы дозирования летучих и нелетучих растворителей.
12. Технологическая схема изготовления неводных растворов в аптеках. Нормативные правовые акты, регламентирующие реализацию спирта этилового в смеси и чистом виде из аптек, нормы единовременной реализации.
13. Технология изготовления растворов на глицерине, маслах, спирте этиловом, эфире диэтиловом и других неводных растворителях. Факторы, ускоряющие получение раствора на нелетучих растворителях.
14. Упаковка и оценка качества растворов. Хранение.
15. Классификация и свойства высокомолекулярных соединений (ВМС), используемых в фармации, их характеристика.
16. Характеристика процесса растворения ВМС. Технология изготовления растворов ВМС, неограниченно набухающих в воде, ограниченно набухающих ВМС. Случаи несовместимости в растворах ВМС и пути их преодоления.
17. Хранение и реализация растворов ВМС.
18. Определение коллоидных систем. Свойства коллоидных растворов. Строение мицеллы.
19. Виды устойчивости дисперсных систем. Определение седиментационной (кинетической), агрегативной и конденсационной устойчивости.

20. Характеристика зелей, применяемых в фармации. Коллоидная защита. Явление коагуляции. Факторы, влияющие на коагуляцию.
21. Технология коллоидных растворов, особенности их фильтрования и процеживания. Случаи несовместимости в коллоидных растворах.
22. Упаковка, маркировка, хранение и реализация коллоидных растворов.
23. Характеристика суспензий, требования, предъявляемые к суспензиям. Случаи образования суспензий.
24. Характеристика фармацевтических субстанций, используемых в технологии суспензий, определяющая необходимость их стабилизации.
25. Методы получения суспензий. Технологическая схема изготовления суспензий в условиях аптек. Стадии дисперсионного метода изготовления суспензий. Технология суспензий гидрофильных субстанций. Конденсационный метод изготовления суспензий.
26. Оценка качества суспензий. Упаковка. Хранение.
27. Характеристика эмульсий, преимущества и недостатки эмульсий. Типы эмульсий.
28. Эмульгаторы, применяемые в технологии масляных эмульсий, их классификация. Механизм стабилизирующего действия эмульгаторов.
29. Факторы, влияющие на устойчивость эмульсий. Значение агрегативной, кинетической, конденсационной видов устойчивости для стабильности эмульсий при хранении.
30. Технология изготовления масляных эмульсий. Аппаратура и оборудование, используемое при изготовлении эмульсий. Введение фармацевтических субстанций в состав эмульсий.
31. Оценка качества эмульсий. Хранение, реализация. Перспективы развития эмульсий как лекарственной формы.
32. Капли для внутреннего и наружного применения. Классификация и характеристика капель в зависимости от применения.
33. Технология изготовления капель. Проверка доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в каплях. Особенности фильтрования и процеживания капель-растворов.
34. Упаковка, реализация и хранение капель.
35. Характеристика водных извлечений из лекарственного растительного сырья (ЛРС), достоинства и недостатки.
36. Механизм извлечения биологически активных веществ из ЛРС. Факторы, влияющие на полноту и скорость извлечения действующих веществ при изготовлении водных извлечений из ЛРС. Коэффициент водопоглощения.
37. Технологическая схема изготовления водных извлечений из ЛРС в условиях аптек. Технология извлечений из ЛРС, содержащего алкалоиды, сердечные гликозиды, эфирные масла содержащего сапонины, дубильные вещества, антрагликозиды, фенолгликозиды, слизи. Особенности введения фармацевтических субстанций в водные извлечения из ЛРС.

38. Отвары из лекарственного растительного сырья как лекарственная форма и дисперсная система. Характеристика и состав ЛРС, используемого в технологии отваров. Изготовление настоев и отваров из жидких и сухих экстрактов-концентратов, водной вытяжки из корня алтея. Возможность повышения стойкости водных вытяжек.

39. Изготовление многокомпонентных водных извлечений из сырья, содержащего одну и ту же группу биологических активных веществ, независимо от гистологической структуры.

40. Аппаратура, применяемая при изготовлении водных извлечений. Направления совершенствования качества и технологии водных извлечений. Оформление, реализация и хранение жидких лекарственных средств, содержащих водные вытяжки из ЛРС. Оценка качества.



РАЗДЕЛ 6. ТЕХНОЛОГИЯ МЯГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Мягкие лекарственные формы относятся к древнейшим, о них упоминается в папирусе Эберса, трудах Гиппократы, Галена. Свое значение они сохранили до настоящего времени.

Мяжкими называют такие лекарственные формы для наружного применения, которые при комнатной температуре имеют мягкую консистенцию, а при температуре 35-37⁰С плавятся. В зависимости от целей применения и консистенции различают *линименты, мази, кремы, пасты, гели, пластыри*. Как правило, они предназначены для местного или трансдермального высвобождения фармацевтических субстанций. Кроме того, мягкие лекарственные формы могут быть смягчающего или защитного действия.

В экстермпоральной рецептуре аптек сегодня мягкие лекарственные формы занимают 10-15 %. Многие линименты, мази суппозитории выпускаются фармацевтическими предприятиями и поступают в аптеку в готовом виде.

Для мягких лекарственных форм характерно то, что занимая по своим физическим свойствам промежуточное положение между жидкими и твердыми лекарственными формами, они обладают упругостью, вязкостью и пластичностью.

Мягкие лекарственные формы широко применяются при лечении дерматологических заболеваний, в проктологической, оториноларингологической, гинекологической, офтальмологической, хирургической практике, как средства защиты кожи от неблагоприятных воздействий окружающей среды, в косметологии.

Преимуществом мягких лекарственных форм является то, что в них прописывают фармацевтические субстанции, относящиеся практи-

чески ко всем фармакологическим группам: гормоны, местные анестетики, витамины, антибиотики, антисептики, анальгетики, противогельминтные средства и т.д.

Существенным *недостатком* мягких лекарственных форм является то, что в аптечных условиях имеются некоторые сложности их химического контроля, существует опасность вторичной контаминации слизистых оболочек, раневых поверхностей при нанесении, трудно определить качество технологических показателей. Все это налагает особую ответственность на провизора-технолога за обеспечение качества изготавливаемой лекарственной формы.

Технология линиментов.

Линименты - это густые жидкости или студнеобразные массы, плавающие при температуре тела. Получили свое название от латинского слова *linire* - втирать, что указывает на способ их применения - втирание в кожу. Линименты относятся к мягким лекарственным формам для местного применения. По сути, линименты - это жидкие мази.

Линименты классифицируют по медицинскому назначению на:

- ✓ противовоспалительные (линимент синтомицина);
- ✓ раздражающего действия (линимент летучий);
- ✓ обезболивающие (паста Розенталя);
- ✓ противопаразитарные (линимент бензилбензоатный, линимент полисульфидный);
- ✓ стимуляторы регенерации тканей (линимент алоэ).

По типу основы различают:

- ✓ жирные линименты или олинименты (*Olinimenta seu Linimenta pingvia*) - это основная группа линиментов, основой которых могут быть жирные масла, реже камфорное масло, нефть нафталанская;
- ✓ вазолименты (*Vasolimenta*), основой которых является масло вазелиновое;
- ✓ сапонименты (*Saponimenta*) - в качестве основы используется мыльный гель;
- ✓ спиртовые линименты (*Linimenta spirituosae*), в качестве которых используются лекарственные спирты, их смеси, а также различные приготовленные по мере надобности спиртовые растворы фармацевтических субстанций.

Дисперсологическая классификация предусматривает деление линиментов на гомогенные и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные).

Гомогенные линименты (линименты-растворы) представляют собой жидкие прозрачные смеси жирных масел с эфирными маслами, хлороформом, скипидаром, метилсалицилатом. Изготавливают их по общим правилам растворения и смешения жидкостей: твердые

растворимые субстанции предварительно растворяют в той жидкости, в которой они лучше растворимы, изготовление ведут в отпускном контейнере, пахучие и летучие ингредиенты вводят в линименты в последнюю очередь. Так, по рецепту

Rp.: Chloroformii 10,0

Olei Helianthi

Olei Terebinthinae 20,0

Misce. Da. Signa. Для втирания.

прописан линимент-раствор. В состав входят летучие субстанции - скипидар и хлороформ. В тарируемый сухой контейнер для реализации отвешивают 20,0 г подсолнечного масла, добавляют 20,0 г скипидара и в последнюю очередь 10,0 г хлороформа. Контейнер плотно укупоривают и взбалтывают. Этикетка «Наружное», «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать».

К линиментам-растворам относятся йодно-парафиновые линименты. Их прописи могут варьировать. Например, в рецепте

Rp.: Iodi 1,5

Parafini 10,0

Spiritus aethylici 95 % 15 ml

Chloroformii 75,0

Misce, fiat linimentum

Da. Signa. Наносить точками на кожу головы при начинающемся облысении.

выписан линимент-раствор. Йод кристаллический растворим в спирте этиловом (1:10) и хлороформе при нагревании. На оборотной стороне паспорта письменного контроля выполняют расчеты: масса 15 мл 95 % спирта этилового – 12,17 (плотность спирта этилового равна 0,8114 г/мл). Общая масса линимента:

$$1,5+10,0+12,17+75,0=98,65 \text{ г.}$$

Тарируют стеклянный контейнер, взвешивают в нем 75,0 г хлороформа, плотно закрывают пробкой и слегка нагревают на водяной бане. На кружке пергаментной бумаги на специальных весах взвешивают 1,5 г йода кристаллического и при взбалтывании растворяют его в хлороформе. К нагретому раствору добавляют стружку парафина, взвешенного на весах ВР-100. Контейнер укупоривают и взбалтывают до получения однородной массы. Добавляют 15 мл спирта этилового, укупоривают и взбалтывают. Кроме этикетки «Наружное» необходима дополнительная этикетка «Перед употреблением подогреть» и сигнатура. В данный линимент нельзя вводить новокаин, дикаин, соли алкалоидов из-за их несовместимости с йодом кристаллическим.

Известна авторская пропись линимента, получившая название «Паста Розенталя». Применяют данное лекарственное средство как болеутоляющее при радикулите. При температуре 55-60°C линимент

представляет собой раствор, охлаждаясь приобретает гелеобразную консистенцию. Например,

Rp.: Iodi 1,0
Mentholi
Novocaini aa 2,0
Spiritus aethylici - 10 ml
Chloroformii 25,0
Paraffini 10,0
Misce, fiat linimentum.

Da. Signa. Наносить на кожу точками.

в старированный контейнер отвешивают йод, парафин в виде стружки и хлороформ. Контейнер плотно укупоривают корковой пробкой и осторожно нагревают на водяной бане до растворения йода и расплавления парафина. В подставке в 10 мл 90 % спирта этилового растворяют 2,0 г новокаина и 2,0 г ментола (концентрация спирта этилового в рецепте не обозначена, поэтому используют 90 %). Спиртовой раствор приливают в отпускной контейнер, взбалтывают до получения однородной массы.

При реализации необходимо предупредить пациента, что перед употреблением линимент необходимо осторожно, чтобы не произошло выброса содержимого контейнера, подогреть на водяной бане при температуре 55-60°C. Этикетки «Наружное», дополнительная «Перед употреблением подогреть».

Суспензионные линименты представляют собой взвеси нерастворимых в воде, глицерине, маслах и других жидкостях субстанций (сульфаниламидов, ксероформа, цинка оксида, крахмала, белой глины). При их изготовлении фармацевтические субстанции растираются в мельчайший порошок, а затем смешиваются с одним из имеющихся в прописи наименее вязким и нелетучим растворителем. Суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью, для ее повышения можно использовать загустители (аэросил в количестве 3-5 % от общей массы). Примером суспензионного линимента является линимент Вишневого:

Rp.: Picis liquidae
Xeroformii ana 3,0
Olei Ricini 94,0

Misce. Da. Signa. Для повязок (линимент по Вишневскому).

В ступку помещают 3,0 г ксероформа и тщательно растирают в тончайший порошок. Взвешивают деготь на пергаментную бумагу, которую обжимают на пробке контейнера. Добавляют к ксероформу половинное количество дегтя, растирают. Добавляют остальной деготь, смешивают. По частям вносят в ступку 94,0 г масла касторового, постоянно перемешивая массу. Переносят в широкогорлый контейнер для реализации. В пропись линимента Вишневого вместо ксероформа иногда вводят дерматол или йод, вместо касторового масла - рыбий жир.

При хранении линимента ксероформ оседает на дно и при взбалтывании трудно распределяется в основе. Для повышения седиментационной (кинетической) устойчивости линимента Вишневого в процессе хранения в его состав вводят аэросил (оксил) - 5,0 г, уменьшив количество основы. В целом линимента имеет следующий состав:

Rp.: Picis liquidae

Xeroformii ana 3,0

Oxyli 5,0

Olei Ricini 89,0

По рецепту в ступке растирают 3,0 г ксероформа с половинным количеством дегтя, отодвигают полученную пульпу на стенку ступки. Затем, в связи с высокой распыляемостью оксила, смешивают 5,0 г его с 2,5 г касторового масла и тщательно растирают, объединяют с суспензией ксероформа. Остальное количество касторового масла добавляют в 2-3 приема при перемешивании до получения однородного линимента. Этикетка «Наружное», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Эмульсионные линименты представляют собой эмульсии типа «масло/вода» или «вода/масло». Эмульсионные линименты нуждаются в использовании эмульгаторов, которые или вводятся дополнительно к двум несмешивающимся фазам, или образуются в результате взаимодействия ингредиентов. Примером линимента типа «масло/вода» является **летучий линимент** *Linimentum volatile*, или аммиачный *L. ammoniatum*. Например, выписан рецепт:

Rp.: Olei Helianthi 74,0

Sol. Ammonii caustici 25 ml

Acidi oleinici 1,0

Misce. Da. Signa. Для втираний.

В отпусковой контейнер оранжевого стекла взвешивают 74,0 г масла подсолнечного, добавляют 1,0 г кислоты олеиновой (кислоту дозируют каплями), взбалтывают до полного растворения. Добавляют 25 мл 10 % раствора аммиака, плотно укупоривают и энергично взбалтывают – получают густую эмульсию белого цвета. Этикетка «Наружное», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Аммония олеат играет роль эмульгатора, который образуется в результате взаимодействия олеиновой кислоты и аммиака. Если в состав линимента входят другие компоненты, то их вводят в линимент в зависимости от растворимости: жирорастворимые субстанции растворяют в масле, водорастворимые - в растворе аммиака. Масло для изготовления линимента должно иметь кислотное число не выше, чем 2,5. Летучий линимент может быть изготовлен в условиях аптек при отсутствии кислоты олеиновой. В этом случае используют прогоркшее подсолнечное масло с кислотным числом выше, чем 2,5. Эмульгатором бу-

дут аммонийные соли высших жирных кислот, которые высвободились в результате гидролиза триглицеридов.

В процессе хранения аммиак улетучивается, наблюдается расслоение эмульсии (так как аммониевые соли высших жирных кислот не являются сильными эмульгаторами) и обращение фаз эмульсий (так как при взаимодействии высших жирных кислот и аммиака могут образовываться амиды кислот, которые стабилизируют эмульсии второго рода). Поэтому линимент летучий готовят только *ex tempore*. Для повышения стабильности линимента вместо подсолнечного масла можно вводить кремнийорганическое соединение эсилон-4, что увеличивает срок годности линимента до 2 лет. Так, по рецепту:

<i>Rp.: Camphorae</i>	1,0
<i>Olei Hyoscyami</i>	20,0
<i>Sol. Ammonii caustici</i>	5 ml
<i>Chloroformii</i>	5,0

Misce. Da. Signa. Растирание для голени.

линимент должен быть изготовлен в сухом старированном контейнере, так как масло не смешивается с водой и растворимость камфоры при этом снижается. Камфору и масло беленное взвешивают в контейнере, укупоривают, слегка нагревают на водяной бане (не более 40°C) и взбалтывают до растворения камфоры. К полученному раствору после охлаждения добавляют 5 мл раствора аммиака, взбалтывают до образования эмульсии светло-желтого цвета. Тарируя контейнер с эмульсией на весах, отвешивают 5,0 г хлороформа и все перемешивают до образования однородного линимента. При расчетах количества раствора аммиака используют значение плотности. Контейнер с линиментом плотно укупоривают, наклеивают этикетки: Этикетка «Наружное», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Комбинированные линименты представляют собой сочетание двух и более систем - раствор, суспензия, эмульсия. По рецепту

<i>Rp.: Streptocidi</i>	4,0
<i>Olei Ricini</i>	10,0
<i>Dimexidi</i>	20,0
<i>Emulgatori T-2</i>	6,0
<i>Aquae purificatae</i>	40,0
<i>Misce, fiat linimentum</i>	

Da. Signa. Смазывать пораженные участки.

стрептоцид вводят в линимент по типу суспензии. Остальные компоненты - эмульсионно. Эмульгатор Т-2 в подогретой ступке сплавляют с касторовым маслом, добавляют по частям раствор димексида в воде. Эмульгируют. В другой ступке растирают стрептоцид с изготовленной эмульсией (берут 1/2 от его массы). Суспензию постепенно разбавляют и переносят в отпускной контейнер. Этикетка «Наружное», дополнительная «Перед употреблением взбалтывать».

Линимент бензилбензоата Применяется для лечения чесотки, для взрослых 20 %, для детей до 3 лет 10 % концентрации (табл. 16). В качестве эмульгатора целесообразно использовать зеленое мыло, так как оно разрыхляет кожу и усиливает фармакологический эффект бензилбензоата, однако срок хранения такого линимента 5-7 дней.

Таблица 16 - Состав линимента бензилбензоата.

Компонент	Для взрослых	Для детей
Бензилбензоата	20,0	10,0
Мыла зеленого	2,0	2,0
Воды очищенной	78,0	78,0

Например, по рецепту

Rp.: Linimenti Benzylbenzoatis 100,0

Da. Signa. Втирать в пораженные участки кожи.

технология изготовления линимента сводится к отмериванию в отпусковой контейнер 78 мл воды очищенной, растворению 2,0 г мыла зеленого, добавлению 20,0 г бензилбензоата и тщательному взбалтыванию.

Для повышения стабильности предложено заменить 1,0 г зеленого мыла на 1,0 г эмульгатора Т-2. Технология изготовления линимента с эмульгатором Т-2 следующая: отмериваем в подставку 76 мл воды очищенной и растворяем 1,0 г мыла зеленого. В подогретой ступке расплавляем 1,0 г эмульгатора Т-2, добавляем 2 мл горячей воды и эмульгируем до потрескивания, разбавляем водным раствором мыла, добавляя его по частям и энергично перемешивая, затем по частям добавляем к полученной смеси эмульгаторов 20,0 г бензилбензоата и перемешиваем. Готовый линимент представляет собой белую, со слегка желтоватым оттенком, похожую на молоко, эмульсию. Реализуют с этикеткой «Наружное», «Хранят в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать». При использовании линимента необходимо помнить, что его нельзя втирать в кожу головы, лица, шеи.

Согласно *Государственной фармакопеи Республики Беларусь* оценка качества линиментов производится по соответствию цвета и запаха ингредиентам, отклонению общей массы и массы отдельных ингредиентов, которые должны укладываться в нормы допустимых отклонений. Хранят линименты в прохладном, защищенном от света месте. Срок хранения в аптеке 10 суток.

Характеристика мазей.

Мази - это мягкая лекарственная форма, предназначенная для местного высвобождения фармацевтических субстанций, а также для смягчающего или защитного действия. Мази состоят из основы и фармацевтических субстанций, равномерно в ней распределенных.

По внешнему виду они однородны. В состав мазей в качестве вспомогательных веществ могут входить стабилизаторы, антимикробные консерванты, антиоксиданты, эмульгаторы, загустители, агенты, усиливающие резорбцию фармацевтических субстанций, разрешенные к медицинскому применению.

Мази способны образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочки, ровную, не сползающую, сплошную пленку. При комнатной температуре мази вследствие высокой вязкости сохраняют форму и теряют ее при повышении температуры, превращаясь в густые жидкости.

По дисперсологической классификации мази относятся к свободным всесторонне-дисперсным бесформенным системам с эластично- и упруговязкой средой. От типичных жидкостей они отличаются заметной вязкостью, от твердых - легкой деформируемостью.

Мази должны:

- ✓ иметь мягкую консистенцию, которая обеспечила бы удобство нанесения их на кожу и слизистые оболочки и образование на поверхности ровной сплошной пленки;
- ✓ быть стабильны, их состав не должен изменяться при применении и хранении;
- ✓ фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества в мазях должны быть максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе мази для достижения необходимого терапевтического эффекта;
- ✓ концентрация ингредиентов и масса мази должны соответствовать выписанным в рецепте;
- ✓ не должны содержать механических включений.

Существует несколько классификаций мазей: по назначению, по месту применения, по типу дисперсных систем, по характеру действия и по консистенции. По фармакологическим группам различают мази антисептики, местные анестетики, гормональные, витаминные, противогрибковые, анальгетики, с антибиотиками.

По области применения мази классифицируют на:

- ✓ дерматологические, применяемые путем нанесения на пораженную поверхность кожи тонким слоем, обычно с помощью стерильного тампона или пластмассовой лопаточки с целью достижения терапевтического эффекта;
- ✓ косметические, которые применяют в основном путем нанесения тонкого слоя на кожу с целью достижения косметического эффекта;
- ✓ стоматологические, наносимые на десны (мази с антисептическими средствами наносят после чистки зубов с помощью тампона или мягкой зубной щетки);
- ✓ ректальные и вагинальные мази вводят с помощью предварительно пропитанного мазью тампона;
- ✓ противопаразитарные мази втирают в кожу волосистой части головы, потом повязывают ее хлопчатобумажной тканью;

✓ для лечения ран, представляющие собой, как правило, многокомпонентные составы, созданные на гидрофильных полимерных основах, в каждом из которых заложены свойства, максимально соответствующие определенной фазе раневого процесса;

✓ глазные мази и гели, которые осторожно закладывают объемом с горошину специальной стеклянной лопаткой (предварительно прокипяченной), оттянув нижнее веко, у внутреннего угла глаза;

✓ для лечения ожогов;

✓ для носа;

✓ ушные.

По назначению мази могут быть лечебные, защитные, косметические (гигиенические, лечебно-профилактические и декоративные). Защитные мази и пасты применяют для профилактики профессиональных кожных заболеваний при работе в агрессивных средах. Их наносят перед началом работы на чисто вымытые руки в количестве, необходимом для образования тонкой пленки, и равномерно распределяют по поверхности кистей рук. После высыхания нанесенного слоя приступают к работе.

Как разновидности защитных можно рассматривать мази покровные, предохраняющие кожу от воздействия неблагоприятных атмосферных факторов (УФ-радиации, обветривания), и электродные мази и пасты – для регистрации биотоков при электрокардиографии, энцефалографии. Эта группа мазей улучшает контакт между кожей, слизистой оболочкой и электродами.

По типу дисперсных систем различают мази *гомогенные* (сплавы, растворы, экстракционные мази), в которых фармацевтические субстанции распределены в основе по типу раствора и *гетерогенные* (суспензионные, эмульсионные и комбинированные), которые характеризуются наличием межфазной поверхности между фармацевтическими субстанциями и основой.

По характеру действия различают мази, оказывающие местное действие, а также мази резорбтивного действия.

В зависимости от консистенции выделяют мази, пасты, кремы, гели, линименты.

Государственная фармакопея Республики Беларусь классифицирует мази следующим образом:

✓ *гидрофобные мази*, которые могут адсорбировать лишь небольшое количество воды. Основы, используемые для изготовления таких мазей, представляют собой твердые, жидкие и легкие жидкие парафины, растительные масла, животные жиры, синтетические глицериды, воски и жидкие полиалкилсилоксаны;

✓ *водоэмульсионные мази* могут адсорбировать большое количество воды и образуют эмульсии типа «вода/масло» или «масло/вода» в зависимости от природы эмульгатора. Эмульсии «вода/масло» образуются при использовании таких эмульгаторов, как спирты шерстного воска,

сложные эфиры, моноглицериды и жирные спирты. Эмульсии «масло/вода» образуются при использовании таких эмульгаторов, как жирные спирты, полисорбаты, эфир цетостеариловый макроглю или сложные эфиры жирных кислот с макроглюлами. Основа этих мазей такая же, как при изготовлении гидрофобных мазей;

✓ *гидрофильные мази* представляют собой лекарственные средства, имеющие основу, которая смешивается с водой. В качестве основы чаще всего используют смеси жидких и твердых макроглюлов (полиэтиленгликолей). Эти мази могут содержать некоторое количество воды.

Различают следующие способы нанесения мазей:

- ✓ обычная аппликация в виде тонкого или более толстого слоя;
- ✓ аппликация в виде нескольких слоев (при наличии нескольких лекарственных форм), например сначала наносят слой геля, а затем слой мази;
- ✓ аппликация мази после предварительной обработки проблемного участка (простая гидратация, обработка ПАВ, летучими растворителями, пероксидом водорода, растворами антисептиков, удаление некротических участков);
- ✓ активное втирание мази в кожу, область суставов, мышц или другие проблемные участки;
- ✓ аппликация в виде предварительно пропитанных мазью салфеток или тампонов;
- ✓ в виде окклюзионной повязки;
- ✓ аппликация с последующим применением различных приборов (электрофорез), усиливающих проводимость фармацевтических субстанций;
- ✓ аппликация с помощью шприца (катетера) и др.

Мазевые основы.

Для изготовления мазей используют разрешенные к медицинскому применению *основы*. Классификация основ представлена на рис. 16.

Основы для мазей обеспечивают необходимую массу мази и надлежащую концентрацию ингредиентов, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность мазей. Степень высвобождения фармацевтических субстанций, скорость и полнота их резорбции зависят от природы и свойств основы.

К основам предъявляются следующие требования:

- ✓ мягкая консистенция (необходима для удобства нанесения на кожу и слизистые оболочки);
- ✓ физико-химическая стабильность (основа должна быть инертна по отношению к введенным в нее фармацевтическим субстанциям, не должна изменяться под действием внешних факторов: воздух, свет, влага, температура);

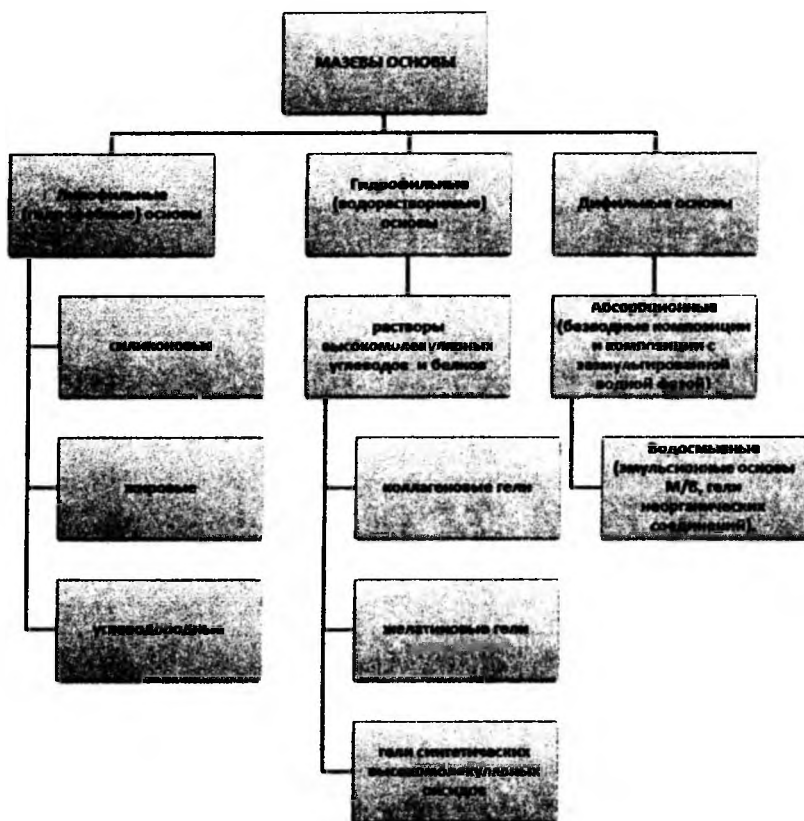


Рис.16 - Классификация мазевых основ.

- ✓ биологическая безвредность (отсутствие аллергенного, раздражающего и сенсибилизирующего действия);
- ✓ антимикробная стабильность (чтобы исключить повторное инфицирование воспаленной кожи и слизистой, а также снизить активность ингредиентов и изменить консистенцию мазей);
- ✓ соответствие мазей цели назначения; нейтральная реакция (для сохранения первоначальной pH кожи);

б) легкость удаления с места нанесения. Основы для поверхностно действующих мазей не должны способствовать глубокому всасыванию фармацевтических субстанций. Основы для мазей резорбтивного действия, наоборот, должны обеспечивать всасывание фармсубстанций через роговой слой кожи, волосные фолликулы и потовые железы. Основы для защитных мазей должны высыхать и плотно прилегать к поверх-

ности кожи. Основы для мазей классифицируют как **липофильные, гидрофильные и дифильные**.

Липофильные (гидрофобные) основы представлены **жировыми основами** (животные жиры, растительные жиры, гидрогенизированные жиры, гидрожир или «саломас», комбижир, воски), **углеводородными основами** (вазелин, парафин, вазелиновое масло, озокерит, церезин, нафталанская нефть, полиэтиленовые или полипропиленовые гели) и **силиконовыми основами** (их обязательным компонентом являются полиорганосилоксановые жидкости (ПОСЖ) - эсилон-4 или эсилон-5).

Гидрофобные (водорастворимые основы) характеризуются способностью растворяться в воде или практически неограниченно смешиваться с ней. Данная группа основ классифицируется, во-первых, по способности взаимодействовать с водой на основы, способные к набуханию с последующим растворением в воде (ПЭО, эфиры целлюлозы, крахмал, желатин) и основы, способные к набуханию и нерастворимые в воде (фитостерин). Во-вторых, гидрофобные основы различают по происхождению как гели высокомолекулярных углеводов и белков (крахмал, эфиры целлюлозы, желатин, коллаген), гели синтетических ВМС (ПЭО, РАП), гели неорганических соединений (бентониты).

Третья классификация гидрофобных основ базируется на их физико-химической природе. Различают системы типа гелей, а также студни и коллоидные системы, характеризующиеся меньшей структурной прочностью и способные разжижаться при механическом воздействии.

Дифильные мазевые основы - это искусственно созданные системы, обладающие одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами. Дифильные основы делятся на 2 группы - **абсорбционные** и **эмульсионные**.

Абсорбционные основы обладают способностью инкорпорировать воду с образованием эмульсионной основы типа «вода/масло».

В аптечной практике наиболее часто встречаются композиции с ланолином. При изготовлении глазных мазей используется основа состава: 90 г вазелина «для глазных мазей», 10 г ланолина безводного.

При изготовлении мазей с антибиотиками (если нет дополнительных указаний) используется основа состава: 60 г вазелина, 40 г ланолина безводного.

Эти основы готовят путем сплавления, фильтрования в расплавленном состоянии и стерилизации.

Необходимо запомнить, что если в рецепте прописан ланолин, то отпускают ланолин водный, состоящий из 70 частей ланолина безводного и 30 частей воды.

При добавлении к абсорбционной основе воды, образуются **эмульсионные основы**. В зависимости от природы основы, физико-химических свойств и величины гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), эмульсионные основы делят на две группы:

✓ эмульсионные основы I рода, типа «масло/вода», которые образуются при определённых соотношениях гидрофильных компонентов ПАВ (ГЛБ=13÷15) с водой. Например, основы, содержащие эмульгаторы твин-80, эмульгатор № 1, мыла одновалентных металлов.

✓ эмульсионные основы II рода типа «вода/масло» - состоят из гидрофобных веществ с ПАВ (ГЛБ=3:6) и воды. Например, *основа Кутумовой*, состоящая из вазелина, эмульгатора Т-2 и воды в соотношении 6:1:3; *сплав вазелина с ланолином водным*; *эмульсионная основа с пентолом*, состоящая из 38,0 г вазелина, 2,0 г пентола и 60,0 г воды.

Примеры эмульсионных мазевых основ:

✓ консистентная эмульсия вода/вазелин следующего состава: 60 частей вазелина, 10 частей эмульгатора Т-2, 30 частей воды очищенной. Вазелин с эмульгатором Т-2 сплавляют на водяной бане, добавляют горячую воду. Применяют для мазей серной, скипидарной, а также мази с калия йодидом;

✓ 168 частей ланолина безводного, 240 частей вазелина, 72 частей воды очищенной;

✓ основа, имеющая состав: 38 % вазелина, 60 % воды очищенной и 2 % пентола, рекомендована для изготовления мазей с натрия сульфацилом, сульфадимезином, стрептоцидом, анестезином;

✓ состава: 47,5 % вазелина, 50 % воды и 25 % сорбитан олеата - для мази дерматоловой;

✓ 1 % лаурилсульфата натрия, 12 % пропиленгликоля, 25 % стеарилового спирта, 25 % петролата, 37 % воды очищенной;

✓ 12 % белого воска, 12,5 % спермацета, 56 % вазелинового масла, 0,5 % тетрабората натрия, 19 % воды очищенной.

В качестве эмульгаторов используют ПАВ:

✓ неионогенного типа (наиболее широко применяются) - высокомолекулярные алифатические жирные спирты и их производные, эфиры многоатомных спиртов, жирсахара;

✓ лауриловый, цетиловый спирты, введение которых в основы в количестве 5-10 % позволяет инкорпорировать до 50 % воды.

Используют также следующие эмульгаторы:

✓ натрия лаурилсульфат;

✓ эмульгатор № 1 - смесь 70-73 % высокомолекулярных спиртов кашалотового жира с 27-30 % натриевой соли сульфозфиров тех же спиртов (добавляется в количестве 10-20 % в основы);

✓ спирты шерстного воска - неомыляемая фракция ланолина, представляющая собой смесь алифатических спиртов, содержит не менее 30 % холестерина, чем и объясняется высокая эмульгирующая способность, значительно превосходящая ланолин, не оказывает раздражающего и аллергенного действия на кожу;

✓ полиоксисилированный ланолин - продукт присоединения этилена оксида к эфирам ланолина;

- ✓ водлан-45, водлан-60, водлан-92,5 - водорастворимый ланолин, применяется в производстве косметических средств.
- ✓ гидролин - гидрогенизированный ланолин;
- ✓ эмульгатор Т-1 - смесь моно- и дистеарата диглицерина;
- ✓ эмульгатор Т-2 - продукт этерификации кислоты стеариновой триглицерином;
- ✓ сорбитанолеат - производное ангидросорбита и кислоты олеиновой;
- ✓ пентол - производные пентаэритрита и кислоты олеиновой;
- ✓ спены - эфиры высших жирных кислот с шестнадцатом спиртом сорбитаном - спен-20, спен-40, спен-60, спен-80;
- ✓ твины - полиоксизетильные производные пенев;
- ✓ жирсахара - неионные сложные эфиры высших жирных кислот и сахарозы, применяются в производстве косметических средств.

Сравнительная характеристика основ для мазей представлена в приложении 2 и в таблице 17.

Таблица 17 - Сравнительная характеристика основ для мазей.

Наименование основы	Липофильная	Абсорбиционная	Эмульсионная		Водорастворимая
			вода/масло	масло/вода	
Состав	Липофильная основа	Липофильная основа + в/м ПАВ	Липофильная основа + вода (<45 % в/в) + в/м ПАВ (ГЛБ ≤ 8)	Липофильная основа + вода (>45 % в/в) + м/в ПАВ (ГЛБ ≥ 9)	Полиэтиленгликоль
Содержание воды	Безводная	Безводная	Водная	Водная	Безводная и водная
Отношение к воде	Гидрофобная	Гидрофобная	Гидрофильная	Гидрофильная	Гидрофильная
Растираемость	Сложно	Сложно	Нормально	Легко	Нормально
Смываемость	Трудно	Трудно	Нормально	Легко	Легко
Стабильность	Масел – плохо; углеводородов - хорошо	Масел – плохо; углеводородов - хорошо	Расплаивается с щелочными агентами, солями, коллоидами	Расплаивается с щелочными агентами, солями, коллоидами	Стабильно
Способность к введению фармацевтических субстанций	Твердые в виде суспензии или жирорастворимые в растворе	Твердые, жирорастворимые и водные растворы (маленькие количества)	Твердые, жирорастворимые и водные растворы (маленькие количества)	Твердые, жирорастворимые и водные растворы (маленькие количества)	Твердые и водные растворы
Биодо-	Плохо	Плохо	Лучше	Лучше	Хорошо

ступность фармацев- тических субстанций из основы*					
Примене- ние	Защитные мази, осно- ва для гид- ролизую- щихся фармацев- тических субстанций	Защитные мази, основа для водных растворов твердых и негидроли- зующихся фармацев- тических субстанций	Косметика, очищающие кремы, ос- нова для водных рас- творов твер- дых и не- гидролизую- щихся фармацев- тических субстанций	Косметика, очищающие кремы, ос- нова для водных рас- творов твер- дых и не- гидролизую- щихся фармацев- тических субстанций	Только ле- карствен- ные сред- ства
Торговые наимено- вания ос- нов	Парафин <i>White Petrolatum White Ointment</i>	<i>Hydrophilic Petrolatum Aquabase™ Aquaphor® Polisorb®</i> Безводный ланолин	<i>Gold Cream type, Hy- drous Lano- lin, Rose Wa- ter Ointment, Hydro- cream™, Eu- cerin®, Nivea®</i>	<i>Hydrophilic Ointment Dermaba- se™, Velvachol®, Unibase®</i>	<i>PEG Ointment Polybase™</i>

*Изменяется в зависимости от состава мази и относительной полярности включенного лекарственного средства.

Технология гомогенных, эмульсионных, суспензионных и комбинированных мазей.

Технологическая схема изготовления мазей в условиях аптек состоит из следующих стадий (рис.17):

Имеются некоторые общие замечания о изготовлении мазей:

- ✓ мази готовят по массе, при этом масса мази определяется как сумма количеств ингредиентов, входящих в пропись;
- ✓ если основа в прописи не обозначена, то мазь готовят в зависимости от того является она официальной или нет (табл. 18);
- ✓ растворяют компоненты основы, если масса мази до 30,0 г, можно в подогретой ступке. Если масса мази более 30,0 г, то компоненты расплавляют в выпарительной чашке на водяной бане. Сплавление начинают с наиболее тугоплавких компонентов;
- ✓ при отсутствии указаний концентрации фармацевтической субстанции следует готовить мазь 10 %, кроме мазей субстанций списков «А» и «Б».

Таблица 18 – Особенности изготовления мазей.

Основа в прописи не обозначена		
Мазь официальная (включена в ГФ, ФС)	Мазь не официальная	
готовят на основе, указанной в нормативной документации	мазь	основа
	глазная мазь	стерильный сплав вазелина «сорта для глазных мазей» с ланолином безводным 9:1
	мазь с антибиотиками	стерильный сплав вазелина с ланолином безводным 6:4
	другая мазь	основу подбирают с учетом физико-химической совместимости компонентов мази

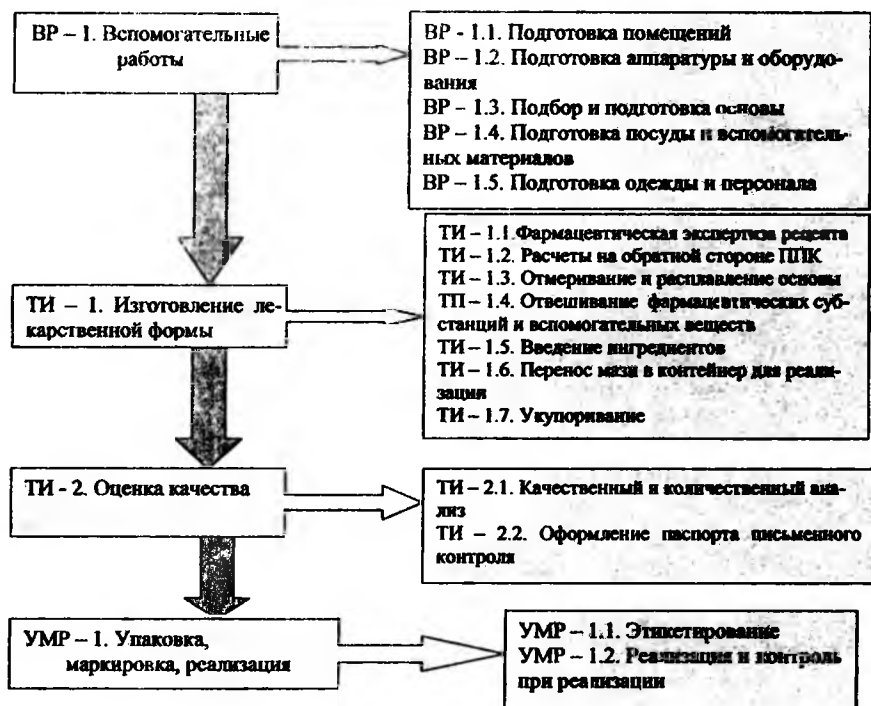


Рис. 17 - Технологическая схема изготовления мазей в аптеках

Способ введения фармацевтических субстанций в мази зависит от характера распределения их в основе и воде, а также учитывая выписанные количества.

Различают фармацевтические субстанции:

- ✓ *растворимые в основе;*
- ✓ *нерастворимые в основе, но растворимые в воде* (соли алкалоидов, этакридина лактат, колларгол, протаргол, новокаин, гексаметилен-тетрамин, калия йодид и др.);
- ✓ *нерастворимые ни в основе, ни в воде* (цинка оксид, тальк, крахмал, дерматол, ксероформ, сера, стрептоцид и др.).

При изготовлении мазей, *необходимо запомнить*, что протаргол, колларгол, танин - обязательно растворяют в равном количестве воды (к протарголу для облегчения растворения можно добавить 1-2 капли глицерина и затем растереть с водой); резорцин, цинка сульфат вводят в мази (кроме глазных) по типу суспензий; антибиотики - вводят в мази по типу суспензий; густые и сухие экстракты растворяют в равном количестве спирто-водо-глицериновой смеси (1:6:3).

При изготовлении эмульсионных мазей используют воду. Вода может быть:

- ✓ в прописи рецепта, либо прописан водный раствор других субстанций. В этом случае фармацевтические субстанции растворяют в прописанном растворе;
- ✓ в составе ланолина. *Если в рецепте не указано, какой ланолин, используют водный.* В таком случае водный ланолин меняют на безводный, а в воде растворяют субстанции;
- ✓ если воды совсем не содержится в прописи рецепта, ее берут минимальное количество, требуемое для растворения фармацевтической субстанции. При изготовлении эмульсионных мазей на вазелине, не содержащих в своем составе, эмульгатора воды берут до 5 % (вазелин способен инкорпорировать до 5 % воды).

Технология суспензионных мазей зависит от процентного содержания фармацевтических субстанций:

- ✓ при содержании субстанции до 5 %, то её растирают с половинным количеством жидкости, родственной основе (то есть для углеводородных основ - это вазелиновое масло, для жировых - жирные масла, для гидрофильных - вода, спирт этиловый, глицерин);
- ✓ если содержание сухих субстанций от 5 до 25 %, их растирают с половинным количеством (от массы субстанций) расплавленной основы;
- ✓ при содержании сухих субстанций в суспензионных мазях 25 % и более (пасты) их растирают вначале с половинным количеством расплавленной основы, а затем по частям вводят оставшуюся расплавленную основу.

Летучие фармацевтические субстанции вводят в состав мазей в последнюю очередь при температуре не выше 40°C (в полуостывшую основу).

Стандартные, часто встречающиеся прописи мазей

Мази гомогенные

Мазь ихтиоловая

Ихтиола 10,0 или 20,0

Вазелина 90,0 или 80,0

Мазь - сплав

Мазь нафталанная

Нефти нафталанской
рафинированной - 70,0

Парафина - 18,0

Петролатума - 12,0

Мазь - раствор

Мазь камфорная

Камфоры - 10,0

Вазелина - 60,0

Ланолина безводного - 30,0

Мази гетерогенные

Мазь глицериновая

Глицерина - 93,0

Крахмала - 7,0

Мазь - суспензия

Мазь цинковая:

Цинка оксида мельчайшего порошка - 10,0

Вазелина - 90,0

Мазь ксероформная:

Ксероформа - 10,0

Вазелина - 90,0

Мазь - эмульсия

Мазь с йодидом калия:

Калия йодида - 50,0

Натрия тиосульфата - 1,0

Воды очищенной - 44,0

Ланолина безводного - 135,0

Жира свиного очищенного или

эмульсионной основы - 270,0

Мазь амиказоловая:

Амиказола 5,0

Эфира моноэтилового

Этиленгликоля

Ланолина безводного 10,0

Эмульгатора Т-2 30,0

Спирта коричневого 0,15

Натрия тетрабората 1,5

Воды 48,85

Комбинированные мази - это многофазные системы, представляющие собой сочетание различных типов дисперсных систем (растворов, эмульсий, суспензий). В таких мазях одновременно прописываются фармацевтические субстанции с различными физико-химическими свойствами.

Для изготовления комбинированных мазей используют мазевые основы, относящиеся к различным группам (гидрофобные, водорастворимые, абсорбционные, водосмывные).

Существуют некоторые **общие замечания об изготовлении комбинированных мазей:**

✓ для изготовления комбинированных мазей могут использоваться мазевые основы, относящиеся к различным группам;

✓ введение фармацевтических субстанций в мазевые основы проводится с учетом их растворимости в компонентах основы;

✓ если в мазях для носа не обозначена основа или выписан вазелин, используют основу вазелин-ланолин безводный в соотношении 9 : 1, так как чистый вазелин плохо распределяется по влажным слизистым оболочкам.

Например, по прописи

Rp.: Mentholi 0,1

Streptocidi

Ephedrini hydrochloridi aa 0,2

Vasellini 10,0

Misce. Da. Signa. Мазь для носа.

в выпарительной чашке сплавляют 9,0 г вазелина и 1,0 г ланолина безводного. В ступке растирают 0,2 г стрептоцида в сухом виде, затем в присутствии 1 капли спирта этилового и, не дожидаясь его улетучивания, добавляют около 0,1 г основы, перемешивают. Полученную пульпу сдвигают на край ступки. В нескольких каплях воды очищенной растворяют 0,2 г эфедрина гидрохлорида, добавляют небольшое количество основы и эмульгируют. Объединяют суспензионную и эмульсионную мази, перемешивают. В оставшейся основе, охлажденной до температуры 40°C, растворяют ментол. Добавляют по частям мазь-раствор в ступку и перемешивают.

Фармацевтические субстанции вводят в комбинированные мази, учитывая их растворимость в основе и воде, а также учитывая выписанные количества:

✓ *фармацевтические субстанции, растворимые в основе* вводятся в мазевые основы по правилам изготовления гомогенных мазей;

✓ *фармацевтические субстанции, нерастворимые ни в воде, ни в основе* вводятся в мазевые основы по правилам изготовления мазей-суспензий;

✓ *фармацевтические субстанции, растворимые в воде* растворяют в воде, даже в тех случаях, когда основа мази является липофильной;

✓ *воду*, для растворения фармацевтических субстанций, можно взять из ланолина водного (в нем содержится 30 % воды), из прописанного водного раствора фармацевтических субстанций, а также разрешено брать дополнительно 3 % воды от общей массы мази.

При изготовлении комбинированных мазей придерживаются следующего порядка: вначале сплавляют компоненты основы (мазь-сплав), затем растворяются в основе субстанции (мазь-раствор), следующей готовится мазь-суспензия и в последнюю очередь - мазь-эмульсия. Если фармацевтическая субстанция, образующая мазь-раствор, является пахучей и летучей, необходимо ввести ее в последнюю очередь.

При изготовлении некоторых сложных прописей мазей могут использоваться *полуфабрикаты и концентраты*. К мазевым концентратам и полуфабрикатам относятся смеси, предварительно заготавливаемые в аптеках по часто встречающимся в рецептуре прописям. В виде

мазевых концентратов и полуфабрикатов можно заготавливать не все смеси, а только не изменяющиеся при хранении.

При использовании концентратов и полуфабрикатов производятся соответствующие расчеты. Например, при поступлении в аптеку рецепта на мазь, пропись которой сходна с имеющимся мазевым полуфабрикатом, данную мазь не изготавливают заново, а используют полуфабрикат, к которому добавляют в соответствии с рецептом только ингредиенты, не содержащиеся в полуфабрикате или содержащиеся, но в меньшем количестве. При изготовлении мази по рецепту

Rp.: Unguenti Acidi borici 5 % - 20,0

Da. Signa. В качестве антибактериального и антисептического средства.

берут 10,0 г полуфабриката состава, кислоты борной 10,0 г и вазелина 90,0 г, к которому и примешивают 10,0 г вазелина.

При использовании полуфабрикатов должны полностью соблюдаться соответствующие требования к изготовлению мазей, установленные нормативными правовыми актами.

Технология паст.

Пасты — суспензионные мази, содержащие порошкообразные фармацевтические субстанции в количестве свыше 25 %. Они характеризуются более плотной и густой по сравнению с обычными суспензионными мазями консистенцией.

При температуре человеческого тела пасты лишь размягчаются, не плавятся, и в силу этого обстоятельства могут длительное время находиться на коже. Применяются пасты при лечении различных кожных заболеваний, а также в зубо врачебной практике.

В зависимости от назначения пасты подразделяют на: *дерматологические* (лечебные и защитные), *зубо врачебные*, *зубные*.

Фармацевтические субстанции помещают в теплую ступку и, руководствуясь правилом изготовления сложных порошков, растирают в мельчайший порошок. Измельчение порошков продолжают с частью расплавленной основы (примерно 1/2 от массы твердой фазы), затем добавляют остальное количество расплавленной основы, продолжают измельчение и одновременно смешивание до полного охлаждения мази. Так, в прописи

Rp : Anaesthesini 5,0

Zinci oxydi

Amyli tritici ana 20,0

Vaselini 100,0

Misce. Da. Signa. Для повязок на большую ногу.

концентрация суспендируемых субстанций более 25 %. В подогретую ступку помещают крахмал (потери на затирание минимальные, затем

(по принципу от меньшего к большему) - анестезин, измельчают его, затем добавляют цинка оксид, перемешивают. К фармацевтическим субстанциям прибавляют около 15,0 г расплавленного вазелина (правило Дерягина), тщательно диспергируют до получения однородной массы без видимых отдельных частиц.

Затем прибавляют оставшийся расплавленный вазелин и перемешивают до охлаждения, периодически снимая скребком пасту со стенок ступки и пестика.

Дерматологические пасты в соответствии с указаниями Государственной фармакопеи готовят путем смешивания порошкообразных фармацевтических субстанций с расплавленной основой. Добавления жидкостей для растирания фармацевтических субстанций избегают, так как это приводит к размягчению пасты.

Нерастворимые твердые фармацевтические субстанции, входящие в пропись пасты, растирают в мельчайший порошок, смешивают в нагретой ступке и постепенно, при помешивании, добавляют к ним расплавленную основу. Если количество входящих в состав пасты порошков слишком велико, то может наблюдаться явление обращения фаз, проявляющееся рассыпанием смеси вследствие того, что жир перестает быть сплошной фазой и превращается в мелкие частицы, прилипающие к частицам порошка, который превращается из дисперсной фазы в дисперсионную среду. Например, по рецепту,

Rp.: Acidi salicylici subtilissimi 2,0

Zinci oxydi 25,0

Amyli 25,0

Vaselini flavi 48,0

Misce, fiat pasta

Da. Signa. Паста салицилово-цинковая.

растертые в мельчайший порошок кислоту салициловую и цинка оксид, тщательно смешивают в нагретой фарфоровой ступке с небольшим количеством расплавленного вазелина, примешивают крахмал и остальное количество слегка подогретого вазелина. Все тщательно перемешивают до получения однородной массы.

По рецепту,

Rp.: Acidi borici

Natrii tetraborates aa 7,0

Acidi salicylici 1,4

Zinci oxydi 30,0

Talci 28,0

Hexamethylentetramini

Formalini aa 3,5

Plumbi acetatis 0,13

Glycerini 12,0

Adde: 01.

Menthae 0,3

Aquae purificatae 7,0

Misce, fiat pasta

Da. Signa. При нейродермите.

кислоту борную, натрия тетраборат, кислоту салициловую, цинка оксид, тальк, гексаметилентетрамин и свинца ацетат, тщательно растертые в мельчайшие порошки, смешивают по правилу смешения. К полученной порошкообразной смеси постепенно небольшими порциями прибавляют смесь формалина, воды и глицерина и растирают до получения пасты однородного состава. К готовой пасте добавляют мятное масло и тщательно растирают.

Зубоврачебные пасты представляют собой смесь порошкообразных субстанций, к которым добавлена жидкость, до консистенции пасты. Применяют зубоврачебные пасты в стоматологической практике для введения в полости больных зубов, иногда для пломбирования каналов.

Из жидкостей применяют, как правило, глицерин или гвоздичное масло, реже другие жидкие ингредиенты. Например, согласно рецепта

Rp.: Anaesthesini 0,5

Camphorae 0,3

Norsulfazoli

Streptocidi Amidopyrini aa 0,75

Misce, fiat pulvis

Adde: 01.

Camphorati 10 % 3,0 ut fiat pasta

Da. Signa. Для лечения пульпитов.

прописана зубоврачебная паста на основе камфорного растительного масла. Изготавливают смесь всех порошкообразных ингредиентов, которую затем тщательно растирают с камфорным маслом. При этом анестезин и камфора частично растворяются.

Зубные пасты - гигиеническое средство для ухода за полостью рта. Содержат в основном (как и зубные порошки) кальция карбонат, часто с примесью магния карбоната основного и водный глицерогель (трагакант, агар-агар и т. п.). Для улучшения запаха и вкуса добавляют мятное масло, иногда с другим эфирным маслом и ментолом. Порошки вводят в пасту в тончайшем виде, чтобы при использовании не повредить зубную эмаль.

Упаковка мазей должна обеспечивать их стабильность в течение установленного срока годности. В условиях аптеки мази упаковывают в стеклянные контейнеры вместимостью 10,0-100,0 г. Контейнеры укупоривают натягиваемыми или навинчивающимися крышками. Под навинчивающуюся крышку подкладывают прокладку из пергаментной бумаги.

Для упаковки мазей применяют также пластмассовые контейнеры из полистирола. Однако в них не реализуют мази с дегтем, метилсалицилатом, скипидаром, камфорой, фенолом, эфирными маслами.

Наиболее современной и удобной упаковкой для мазей являются тубы из металла или полимерных материалов. Для наполнения туб в условиях аптеки используют настольные тубонаполнительные машинки. Они состоят из корпуса из нержавеющей стали или твердого полимерного материала. Внутри корпуса перемещается поршень со штоком, выталкивающий мазь в тубу через мундштук.

В зависимости от количества изготавливаемых мазей в аптеке используются ступки, стекло со шпателем, аптечные мазетерки и миксеры.

Контейнеры и упаковка мазей (рис. 18, 19):



Рис. 18 - Мазевые контейнеры и контейнеры-аппликаторы для глазных, назальных, интравагинальных мазей.

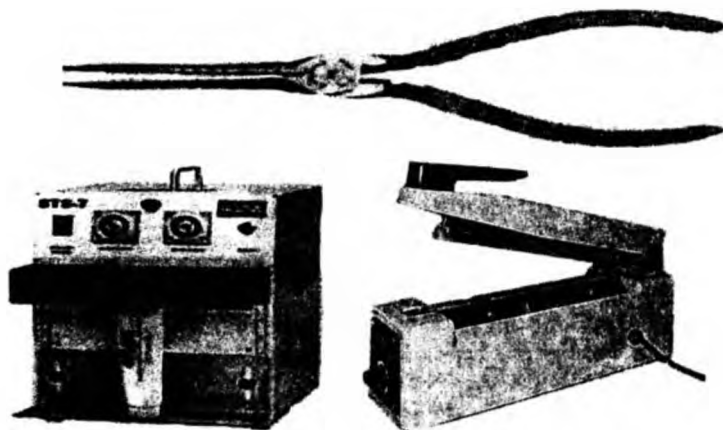


Рис. 19 - Полуавтоматические и ручные устройства для запайки пластиковых и закручивания алюминиевых туб.

Контроль качества мазей проводится в основном так же, как и других лекарственных средств. Осуществляется контроль отдельных стадий (полнота растворения, однородность смешивания), а также оценка готовой мази по технологическим показателям.

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь, проверяют:

✓ соответствие записей в паспорте письменного контроля прописи в рецепте, что свидетельствует о правильности проверки совместимости ингредиентов и произведенных расчетов;

✓ упаковку (емкость контейнера должна соответствовать массе мази, следует обращать внимание на укупорку);

✓ оформление (проверяется наличие основной этикетки и с предупредительными надписями);

✓ цвет, запах, отсутствие механических включений, а, кроме того, и расслаивание - визуально;

✓ отклонение в массе в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь (табл. 19, 20):

Таблица 19 - Отклонения, допустимые в общей массе мазей.

Прописанная масса, г	Отклонение, %
до 5	± 15
свыше 5 до 10	± 10
свыше 10 до 20	± 8
свыше 20 до 30	± 7
свыше 30 до 50	± 5
свыше 50 до 100	± 3
свыше 100	± 2

Таблица 20 - Отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанции в мазях, при изготовлении методом по массе с использованием как концентрированных растворов, так и растворы фармацевтических субстанций.

Прописная масса, г	Отклонения, %
до 0,1	± 20
свыше 0,1 до 0,2	± 15
свыше 0,2 до 0,3	± 12
свыше 0,3 до 0,5	± 10
свыше 0,5 до 0,8	± 8
свыше 0,8 до 1	± 7
свыше 1 до 2	± 6
свыше 2 до 10	± 5
свыше 10	± 3

На контейнер наклеивают основную этикетку «Наружное. Мазь» и предупредительные «Хранить в прохладном месте», «Хранить в темном месте».

Особенностью контроля на однородность смешивания и отсутствие механических включений является то, что оценка этих показателей проводится в ступке до расфасовки мази в контейнеры.

На паспорте письменного контроля обязательно указание контейнера - массы пустого контейнера с крышкой. Это необходимо для контроля массы мази провизором-аналитиком.

Мази хранят в прохладном, защищенном от света месте. Перепады температуры, свет, влага оказывают неблагоприятное воздействие на качество мазей. При высоких и низких температурах эмульсионные мази расслаиваются, в суспензионных - идут процессы седиментации твердой фазы. Мази, изготовленные в аптеке, хранят не более 10 суток.

Выделяют следующие **направления совершенствования** технологии мазей:

- ✓ расширение ассортимента мазевых основ и их целенаправленный выбор для мазей поверхностного и глубокого действия, для детей и гериатрических пациентов;
- ✓ повышение физической устойчивости суспензионных и эмульсионных мазей путем расширения ассортимента эмульгаторов и загустителей;
- ✓ повышение микробиологической устойчивости мазей за счет введения консервантов;
- ✓ совершенствование технологии мазей, особенно суспензионных и комбинированных;
- ✓ разработка и внедрение средств малой механизации при изготовлении мазей (для одновременного изготовления мазей массой до 3 кг использование установок типа УПМ-1, для наполнения туб - настольных тубонаполнительных машин, малогабаритных устройств для фальцовки и клеймения туб);
- ✓ разработка объективных методов оценки качества мазей.



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Мягкие лекарственные формы, их характеристика, классификация, преимущества и недостатки.
2. Характеристика линиментов, их классификация. Технология гомогенных, суспензионных, эмульсионных и комбинированных линиментов.
3. Мази как лекарственная форма и как дисперсная система. Требования, предъявляемые к мазям, классификация. Способы нанесения мазей.
4. Мазевые основы, требования к ним, классификация. Характеристика липофильных, водорастворимых, абсорбционных и водосмывных основ.
5. Технологическая схема изготовления мазей в аптеках. Правила введения фармацевтических субстанций в мази.
6. Технология изготовления различных типов мазей: мазь-сплав, мазь-раствор, мазь-эмульсия, мазь-суспензия, комбинированная мазь.

7. Мазевые полуфабрикаты и концентраты, их применение.
8. Пасты, их классификация, применение. Технология дерматологических, зубоучребуных и зубных паст.
9. Оборудование для изготовления мазей в аптеках.
10. Оценка качества, оформление к реализации и хранение линиментов, мазей и паст.
11. Направления совершенствования линиментов, мазей и паст.

РАЗДЕЛ 7. ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ.



Суппозитории занимают промежуточное положение между упруговязкими пластичными системами (мази) и твердыми лекарственными формами (порошки). В суппозиториях, как и других сложных системах, могут быть представлены разные виды дисперсных систем (растворы, сплавы, суспензии, эмульсии). Суппозитории, как правило, состоят из одной или нескольких фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и основы.

Основа, как и в мазях, не просто наполнитель и носитель фармацевтической субстанции, она обеспечивает необходимый фармакологический эффект. Рациональным подбором основ можно сократить применяемые в других лекарственных формах терапевтические дозы фармацевтических субстанций, обеспечивая тем самым максимальный терапевтический эффект, сравнимый и инъекционным введением субстанции.

Характеристика суппозиториев.

Суппозитории - твердые однодозовые лекарственные средства, которые содержат одно или более действующих веществ, распределенных в подходящей основе, которая растворяется в воде или плавится при температуре тела. Форма, объем и консистенция должны соответствовать применению (рис. 20, 21).

В состав суппозиториев могут входить различные вспомогательные вещества: разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные и смазывающие вещества, антимикробные консерванты, красители, разрешенные к медицинскому применению.

С точки зрения дисперсологической классификации, суппозитории, получаемые выкатыванием или выливанием, представляют собой свободные всесторонне дисперсные системы с пластично- или упруговязкой средой. Суппозитории на глицериновых и некоторых других студневидных основах - это связнодисперсные системы.

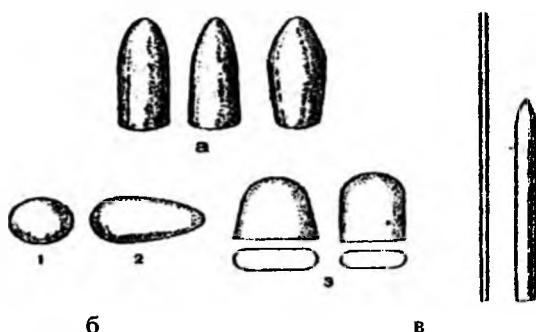


Рис. 20 - Форма суппозиториев: а- конические или торпедообразные; б: 1- шарики (глобулы); 2 - яйцеобразные (овули); 3 - плоские с закругленным концом (пессарии); в - палочки с заостренным концом.

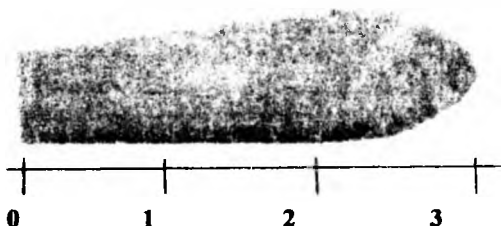


Рис. 21 - Размер суппозиториев.

В начале XX в. С.Ф.Шубин определил суппозитории как твердые лекарственные формы, предназначенные для:

- ✓ введения в прямую кишку - *ректальные суппозитории* (*Suppositoria rectalia*);
- ✓ pessarii - *вагинальные суппозитории* (*Suppositoria vaginalia*) - лекарственные формы, вводимые во влагалище - ;
- ✓ палочки (*bacilli*) - лекарственные формы, вводимые в узкие каналы.

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму с максимальным диаметром 1,5 см.

Масса одного ректального суппозитория должна быть в пределах от 1,0 г до 4,0 г. Масса одного суппозитория для детей должна быть от 0,5 г до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики - *globuli*); яйцевидными (овули - *ovuli*); в виде плоского тела с закруглен-

ным концом (пессарии) - pessaria. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г.

Суппозитории применяют для оказания общего и местного действия. Суппозитории местного действия применяют главным образом для облегчения дефекации, для снятия болей, с целью местного воздействия лекарственного средства на воспалительный процесс. В последние десятилетия суппозитории широко применяют для общего воздействия действующих ингредиентов на организм. В прямой кишке хорошо всасываются фармацевтические субстанции, принадлежащие практически ко всем фармакологическим группам. Следует отметить, что скорость всасывания при этом сравнима с подкожным и внутримышечным введением и значительно превышает пероральное введение. Значительная часть лекарственных средств поступает в кровь, минуя печень. Поэтому при назначении в виде суппозиториев средств списков «А» и «Б» необходимо проверять дозы. Дозы в этом случае сравнивают с высшими разовыми и суточными дозами для внутреннего применения. Применение суппозиториев особенно актуально в педиатрической и гернотрической практике.

К суппозиториям предъявляются следующие *требования*:

- ✓ концентрации фармацевтической субстанции и массы суппозитория должны соответствовать выписанным в рецепте;
- ✓ должны иметь однородную массу и одинаковую форму;
- ✓ должны обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения;
- ✓ равномерное распределение и максимальное диспергирование фармацевтической субстанции;
- ✓ отсутствие механических включений.

Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений, на срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Среднюю массу определяют согласно нормативных правовых актов.

Суппозиторные основы.

Для изготовления суппозиториев используют разрешенные к медицинскому применению основы. Суппозиторные основы классифицируют на *липофильные* - нерастворимые в воде, *гидрофильные* - растворимые в воде и *дифильные* - имеющие гидрофильную и липофильную фазы (характеристика суппозиторных основ представлена в приложении 3).

Требования, предъявляемые к основам:

- ✓ должны плавиться или растворяться при температуре тела, чтобы обеспечить максимальный контакт фармацевтической субстанции со слизистой оболочкой; процесс перехода от твердого состояния к жидкому должен быть резким, минуя стадию размягчения;
- ✓ должны обладать достаточной твердостью в момент введения, чтобы преодолеть сопротивление мышц;
- ✓ должны хорошо воспринимать фармацевтические субстанции, и не препятствовать их высвобождению;
- ✓ физико-химическая стабильность;
- ✓ антимикробная стабильность.

Технология суппозиториев.

Существуют некоторые общие замечания в технологии суппозиториев:

- ✓ если в рецепте не указана масса ректального суппозитория, то свечи готовят массой 3,0 г;
- ✓ если в рецепте не указана масса вагинального суппозитория, то свечи готовят массой не менее 4,0 г;
- ✓ при назначении фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» - обязательна проверка их доз. Дозы в этом случае сравнивают с высшими разовыми и суточными дозами для внутреннего применения;
- ✓ суппозитории готовят методами выкатывания, выливания, прессования, экструзии.

Метод выкатывания (рис.22) применяют в тех случаях, когда масса обладает пластичностью. В качестве основы используют масло какао или сплавы, содержащие не менее 30 % масла какао.

При введении фармацевтических субстанций в суппозитории руководствуются теми же принципами, что и при изготовлении мазей, то есть учитывают их растворимость в основе и в воде и прописанные количества.

Изготовление суппозиторной массы осуществляется в фарфоровых ступках путем смешивания субстанций с измельченной основой. Сначала перемешивание осуществляют без нажима на пестик. Затем массу тщательно уминают. Если масса недостаточно пластична, добавляют безводный ланолин - сколько потребуется (*quantum satis*) - ориентировочно 1,0 г на 30,0 г суппозиторной массы. Избыток ланолина делает массу липкой и мягкой. Необходимо учесть, что при изготовлении в холодном помещении ланолина требуется больше, чем в теплом. Готовая масса должна легко отставать от стенок ступки и пестика. С помощью пергаментной бумаги готовую массу сжимают в комки и взвешивают. Результат отмечают на обратной стороне рецепта и в паспорте письменного контроля. Массу переносят на стекло пилкульной машинки, где осуществляют **выделку бруска** (рис. 23).

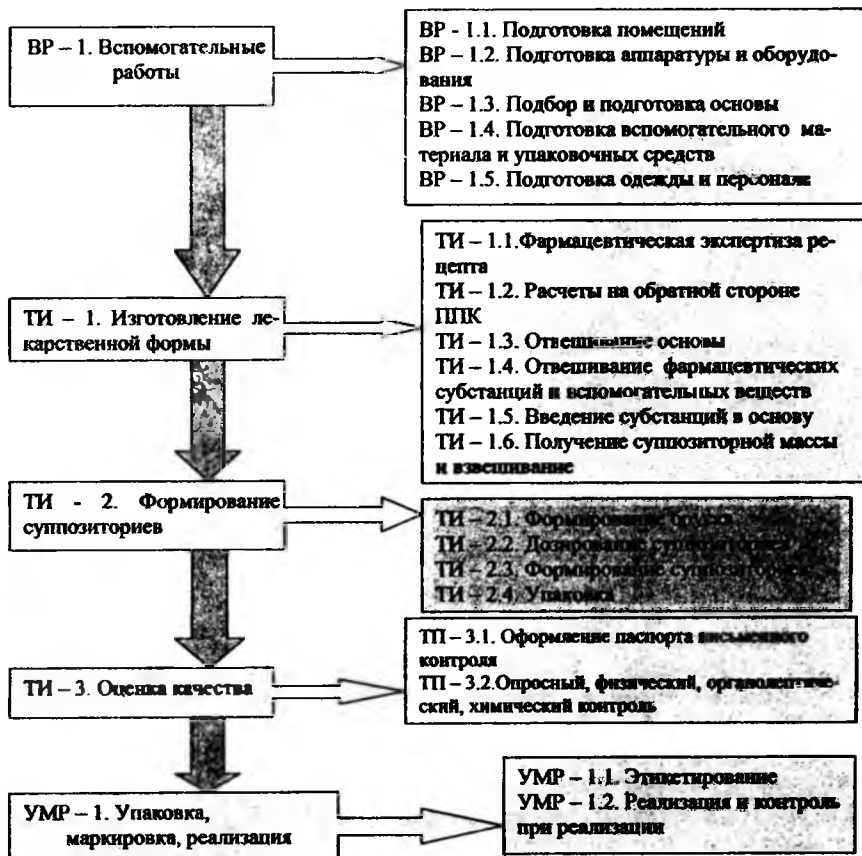


Рис. 22 - Технологическая схема изготовления суппозиториев методом выкатывания.

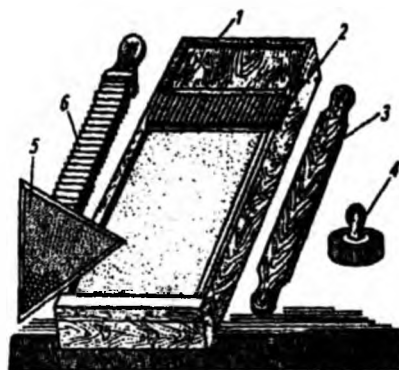


Рис. 23 - Пилульная машинка (1 - пилульная машинка; 2 - нижний резак; 3 - дощечка; 4 - ролик; 5 - счетный треугольник; 6 - верхний резак).

С помощью дощечки выкатывают цилиндр или формируют квадратный брусок. Стекло и дощечку предварительно заворачивают в пергаментную

бумагу. Во время выделки бруска массу необходимо придерживать и поворачивать. Это следует делать только с помощью бумаги. Прикасаться к массе руками недопустимо. Внутри бруска не должно быть пустот. Если полость образовалась, ее устраняют путем постукивания по бруску дощечкой и его одновременного поворачивания.

Длину бруска устанавливают по числу делений резака пилюльной машинки. Число делений резака должно быть кратно количеству суппозиторийев. Готовый брусок должен точно укладываться в заданные размеры и иметь по всей длине одинаковую толщину.

Готовый брусок укладывают на нижнюю часть резака и слегка прижимают дощечкой, тем самым осуществляя *дозирование* суппозиторийев. На бруске остаются отметки. С помощью скальпеля по отметкам брусок разрезают на равные части.

Далее из каждой порции с помощью дощечки пилюльной машинки выкатывают шарик, то есть *формируют суппозитории*. Если суппозитории ректальные, то из шарика получают конус или цилиндр с заостренным концом.

Метод выливания (рис. 24) заключается в разливании расплавленной суппозиторной массы в специальные формы. Выливанием можно изготовить суппозитории, шарики и палочки практически на любой основе.

При изготовлении суппозиторийев методом выливания используют специальные формы из металла или полистирола. Число гнезд 30, 50, 200 и более, объем гнезда 1; 1,5; 2; 3; 4 мл. Форма состоит из разъемных элементов, плотно стягиваемых между собой металлической струбциной или винтом. В плоскости разъема элементов в два ряда расположены торпедовидные или другой формы ячейки. Перед сборкой ячейки протирают марлевым тампоном, смоченным стерильным вазелиновым маслом (если основа гидрофильная) и мыльным спиртом (если основа гидрофобная).

Собранные формы охлаждают в морозильной камере 30-40 мин. В зависимости от количества изготавливаемых суппозиторийев применяют штампованные (рис. 25) и фрезерованные литьевые формы (рис. 26). Формы изготавливают из нержавеющей стали, алюминия или пластмасс.

В технологии суппозиторийев для расчета количества основы используют *заместительный коэффициент* (E_x) - это такое количество фармацевтической субстанции, которое занимает такой же объем, что и 1,0 г основы. Удобнее пользоваться *обратным коэффициентом замещения* ($1/E_x$) - это такое количество основы, которое занимает такой же объем, что и 1,0 г фармацевтической субстанции (табл.21).

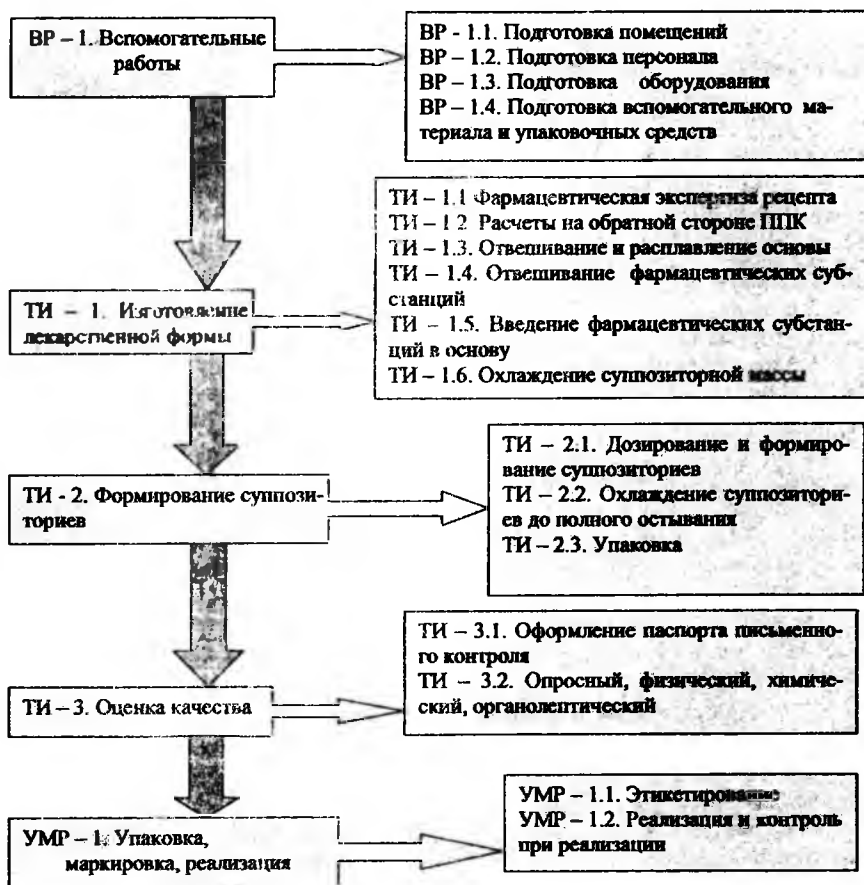


Рис. 24 - Технологическая схема изготовления суппозиториев методом выливания.

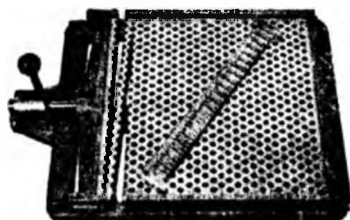


Рис.25 - Штампованная литевая форма для отливки суппозиториев.



Рис.26 - Фрезерованная форма для отливки суппозиториев.

Таблица 21 - Заместительные коэффициенты и обратные коэффициенты замещения для некоторых фармацевтических субстанций по маслу какао.

Лекарственное вещество	Заместительный коэффициент	Обратный коэффициент замещения
Анальгин	1,27	0,79
Барбитал-натрий	1,81	0,55
Висмут нитрат а основной	4,80	0,21
Дерматол	2,60	0,38
Ихтиол	1,10	0,91
Камфора	0,98	1,02
Борная кислота	1,60	0,625
Ксероформ	4,80	0,63
Левомецитин	1,59	0,63
Натрия гидрокарбонат	2,12	0,47
Новокаин	1,40	0,71
Осарсол	1,45	0,69
Папаверина гидрохлорид	1,59	0,63
Протаргол	1,40	0,71
Фенобарбитал	1,40	0,71
Хлоралгидрат	1,50	0,67
Цинка оксид	4,00	0,25
Эуфиллин	1,25	0,89

Например, по рецепту:

Rp.: Dermatoli 3,0
Ichtioli aa 3,0
GXMST quantum satis ut fiant suppositoriae N 20
Da. Signa. По 1 свече в прямую кишку на ночь. 60,0

дерматол $E_{\text{ж}} = 2,6$ $1/E_{\text{ж}} = 0,38$

ихтиол $E_{\text{ж}} = 1,1$ $1/E_{\text{ж}} = 0,91$

По заместительному коэффициенту

По обратному коэффициенту замещения

ДЕРМАТОЛ

2,6 - 1,0

1,0 - 0,38

3,0 - x $x = 1,15$

3,0 - x $x = 1,14$

ИХТИОЛ

1,1 - 1,0 $x = 2,73$

1,0 - 0,91 $x = 2,73$

3,0 - x

3,0 - x

60 - (1,15 + 2,73) = 56,12 г основы

При расчетах количества основы используют также **фактор замещения**, показывающий количество основы, которое вытесняется фармацевтической субстанцией. По своему значению он близок обратному коэффициенту замещения.

Если в таблице отсутствует фактор замещения для фармацевтической субстанции, его можно определить экспериментально. Для этого расплавляют густую основу, заливают в гнезда, после застывания вынимают из форм и взвешивают (Р). Затем еще раз взвешивают основу в

количестве, необходимом для заполнения всех гнезд формы. Расплавляют примерно 80 % взятой основы и при перемешивании добавляют предварительно отвешенную и измельченную фармацевтическую субстанцию. Полученную массу разливают в подготовленные формы. Оставшееся количество основы расплавляют и заливают в формы до краев. Излишки снимают шпателем. Заполненные формы охлаждают в морозильной камере 15 мин. Застывшие суппозитории вынимают и взвешивают. Фактор замещения рассчитывают по формуле:

$$\Phi = \frac{P - Q}{A} + 1,$$

где Φ - фактор замещения; P - масса суппозитория из чистой основы; Q - масса суппозитория с фармацевтической субстанцией; A - количество фармацевтической субстанции.

Расчеты количества основы, необходимой для изготовления суппозитория с учетом фактора замещения, производится по следующей формуле:

$$X = P - \Phi \times A,$$

где X - количество основы, необходимое для изготовления суппозитория с учетом фактора замещения, г; Φ - фактор замещения; A - количество фармацевтической субстанции

Н.Н. Старковой предложен расчетный метод определения фактора замещения по формуле:

$$\Phi_3 = \frac{1}{E_{ж}} = \frac{0,95}{1,0 \cdot \rho_в}$$

где $\rho_в$ плотность фармацевтической субстанции.

Введение фармацевтической субстанции в основу осуществляют по тем же правилам, что и по методу выкатывания. Особенно удобен метод выливания для субстанций, растворимых в основе. Если субстанции не смешиваются с основой, то в жидкой среде они могут разделиться. Это приводит к нарушению дозировки. Поэтому необходимо, чтобы консистенция расплавленной основы была густой; разливание производилось быстро с постоянным перемешиванием массы; формы немедленно охлаждались.

Методом выливания готовят и суппозитории на гидрофильных основах. Если основа имеет другую плотность, чем жировая (масло какао), то ее массу увеличивают умножением массы жировой основы на фактор плотности. Фактор плотности показывает отношение плотности основы к плотности жировой основы (масла какао). Для основы желатиноглицериновой он равен 1,25, для полиэтиленгликоля - 1,21. Например, по рецепту

<i>Rp.: Ichthyoli</i>	2,5	$E_{ж} = 1,1$
<i>Acidi borici aa 0,25</i>	2,5	$E_{ж} = 1,6$
<i>Massae gelatinosae quantum satis</i>		$M_{ж} = 36,17$
<i>ut fiat globulus</i>		$M_z = 43,76$

Da tales doses N 10

Signa. По одному шарикку 2 раза в день.

M = 40,0

желатино-глицериновая основа имеет плотность 1,15 (жировая основа 0,95). Поэтому при изготовлении суппозиториев гидрофильной основы необходимо взять больше. Вначале рассчитывают количество жировой основы и умножают на фактор плотности 1,21 (1,15 : 0,95).

$$2,5 : 1,1 = 2,27$$

$$2,5 : 1,6 = 1,56$$

Масса жировой основы $M_{\text{ж}} = 40 - (2,27 + 1,56) = 36,17$;

масса гидрофильной основы $M_{\text{г}} = 36,17 \times 1,21 = 43,76$

Кислоту борную смешивают с частью расплавленной основы, добавляют ихтиол, смешивают с остальной основой и разливают в формы.

Изготовление суппозиториев методом прессования возможно лишь при условии, если основа обладает пластичными свойствами.

При прописывании *палочек* в рецепте указывается не количество основы, а длина и диаметр палочки. Диаметр палочки колеблется в основном от 2 до 5 мм, длина - от 10 до 12 см. Количество основы рассчитывается по формуле:

$$X = 0,785 \times d^2 \times l \times g \times n$$

где d^2 - диаметр палочки в см; l - длина палочки в см; g - плотность основы, г/см (0,95 для жировой основы); n - количество палочек.

Изготовление палочек производится по общим правилам изготовления суппозиториев. Так, по рецепту

Rp.: Aetacridini lactatis 0,01

Olei Cacao quantum satis ut fiat bacillus

longitudinae 6 cm et diametro 4 mm

Da tales doses N 10

Signa. По одной палочке в уретру на ночь.

Производят расчет основы:

$$X = 0,785 \times 0,4^2 \times 6 \times 0,95 \times 10 = 7,2.$$

Далее 0,1 г этакридина лактата растирают с несколькими каплями воды очищенной, добавляют по частям измельченное масло какао. Для придания массе пластичных свойств добавляют небольшое количество безводного ланолина. Готовую массу взвешивают, отмечают вес в рецепте и паспорте. Из массы формируют брусок, дозируют и выкатывают палочки.

В условиях аптеки оценку качества суппозиториев проводят по однородности, средней массе, подлинности и количественному содержанию действующих веществ.

Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Отклонения, допустимые в массе отдельных доз суппозиториев, не должны превышать $\pm 5\%$. Среднюю массу определяют взвешиванием суппозиториев с точностью 0,01 г не менее 10 штук. При изготовлении

менее 10 штук взвешивают все суппозитории. Отклонения в массе суппозитория от средней массы определяют взвешиванием каждого суппозитория в количестве не менее 5 штук.

Отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в суппозиториях (при изготовлении методом выкачивания или методом выливания), определяются на дозу каждой субстанции входящей в лекарственное средство. Отклонения приведены в таблице 22.

Таблица 22 - Допустимые отклонения в массе навески отдельных субстанций в суппозиториях.

Прописанная масса вещества, г	Отклонения, %
До 0,02	+ 20
Свыше 0,02 до 0,05	+ 15
Свыше 0,05 до 0,2	+ 10
Свыше 0,2 до 0,3	+ 8
Свыше 0,3 до 0,5	+ 6
Свыше 0,5 до 1,0	+ 5
Свыше 1,0 до 2,0	+ 4
Свыше 2,0 до 5,0	+ 3
Свыше 5,0 до 10,0	+ 2
Свыше 10,0	+ 1

Методики определения подлинности и количественного содержания действующих веществ должны быть указаны в частных статьях.

После изготовления липофильные суппозитории упаковывают в кусочки тонкой пергаментной бумаги, целлофан или фольгу. Ректальные суппозитории - в косыночки, вагинальные шарики - по типу конфет. Шарики на желатино-глицериновой основе не завертывают, а помещают в гофрированные колпачки. Затем их укладывают в картонные коробки. Палочки не завертывают, их укладывают в коробки между складками гофрированной бумаги (рис. 27).



Рис. 27 - Коробка для ректальных суппозиториях.

Суппозитории хранят в сухом и прохладном месте. Следует помнить, что жировые основы, особенно содержащие водные растворы, легко прогоркают и оказывают раздражающее действие. Желатино-глицериновые основы подвержены микробному обсеменению и плесневеют. При их изготовлении следует особенно

тщательно соблюдать санитарно-противоэпидемический режим. Для повышения микробиологической устойчивости в основы добавляют консерванты.

Совершенствование технологии суппозиториев идет по двум основным направлениям:

- ✓ расширение ассортимента суппозиторных основ;
- ✓ совершенствование лекарственной формы. Например, получение полых суппозиториев, которые в аптеке заполняются фармацевтическими субстанциями. Производство двухслойных суппозиториев, в которые можно вводить субстанции различные по своим свойствам.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ



1. Характеристика суппозитории как лекарственная форма и как дисперсная система, достоинства и недостатки. Классификация суппозиториев.
2. Характеристика различных суппозиторных основ, требования, предъявляемые к ним. Классификация суппозиторных основ.
3. Введение фармацевтических субстанций в основу. Методы получения суппозиториев. Технологические схемы изготовления суппозиториев в аптеках методами выкатывания и выливания.
4. Использование заместительных коэффициентов. Экспериментальное определение фактора замещения.
5. Технология палочек. Особенность прописывания. Расчет количества основы.
6. Оценка качества, реализация и хранение суппозиториев. Совершенствование технологии суппозиториев.

РАЗДЕЛ 8. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ.



В 1781 г. Французский врач Фуркруа высказал идею о введении лекарственного средства с нарушением кожных покровов, а в 1851 г. было осуществлено первое подкожное впрыскивание при помощи «серебряного наконечника вытянутого в иглу» русским врачом М.П. Лазаревым. В 1852 г. французским хирургом Шарлем-Габриелем Правацием было предложено использование шприца современной конструкции.

Широкое применение в медицинской практике инъекционных лекарственных форм стало возможным с разработкой эффективных методов стерилизации, изобретением различных конструкций для введения и создания контейнеров для хранения инъекций - ампул.

Сегодня известен метод безыгольного введения лекарственных средств с помощью безыгольного инъектора, который позволяет ввести фармацевтическую субстанцию тонкой струей под давлением и безболезненно для получения максимального терапевтического эффекта.

Создание асептических условий в аптеках.

Одним из важнейших требований при изготовлении стерильных растворов является соблюдение правил асептики. *Асептика* - условия и комплекс мероприятий, направленных на предотвращение микробного и другого загрязнения при получении стерильной продукции на всех этапах технологического процесса. Соблюдение *асептических условий* обязательно при изготовлении всех стерильных растворов, в том числе подвергающихся в дальнейшем стерилизации. Необходимость асептического изготовления лекарственных форм связана со следующими обстоятельствами:

- ✓ способом введения перечисленных растворов: нарушение защитных барьеров организма (кожа, слизистые оболочки), нанесение растворов на поверхности или в полости организма, не содержащие микроорганизмов, или на слизистую оболочку глаза, характеризующую повышенной чувствительностью к ним;
- ✓ низкой сопротивляемостью организма детей до 1 года к инфицированию;
- ✓ разрушением действующих веществ (антибиотики) ферментами микроорганизмов, попавших в лекарственные формы, и, следовательно, потерей эффективности лекарственных средств.

Источниками микробиологического загрязнения лекарственных форм являются: вентиляционный или атмосферный воздух, поверхности помещения, оборудования, вспомогательные материалы, санитарная одежда, обслуживающий персонал. Поэтому в аптеке, изготавливающей стерильные лекарственные формы, необходимо наличие:

- ✓ помещений асептического блока;
- ✓ оборудования для поддержания асептических условий, в том числе воздушного шлюза, ламинарного бокса, бактерицидных облучателей, ковриков для обеспыливания обуви;
- ✓ устройств кондиционирования, фильтрации и стерилизации воздуха.

Должен соблюдаться порядок обработки помещений и оборудования; подготовки персонала к работе в асептических условиях; обработки, мойки контейнеров и вспомогательных материалов; стерилизации фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, контейнеров и материалов.

Для изготовления лекарственных средств в асептических условиях в аптеке имеется асептический блок.

Асептический блок - территория аптеки, специально выделенная, оборудованная и используемая таким образом, чтобы снизить проникновение, образование и задержку в ней микробиологических и других загрязнений.

Асептические блоки включают:

- ✓ помещение обработки аптечной посуды, упаковочных и вспомогательных материалов;
 - ✓ стерилизационную посуду;
 - ✓ помещение аптечного изготовления лекарственных средств (ассистентскую-асептическую);
 - ✓ фасовочно-заготовочное помещение (асептическую);
 - ✓ стерилизационную лекарственных средств;
 - ✓ контрольно-маркировочную комнату;
 - ✓ помещение водоподготовки.
- В блоке предусмотрены следующие мероприятия:
- ✓ стерильная фильтрация нагнетаемого воздуха;
 - ✓ облучение бактерицидными лампами поверхностей и воздуха;
 - ✓ уборка 1 раз в смену всех поверхностей и оборудования;
 - ✓ использование стерильной санитарной одежды;
 - ✓ хранение только стерильных материалов.

Асептический блок должен размещаться в изолированном отсеке и исключать перекрещивания «чистых» и «грязных» потоков, иметь отдельный вход или отделяться от других производственных помещений шлюзами. Между помещениями асептического комплекса должна быть последовательная непосредственная взаимосвязь: помещение обработки аптечной посуды, вспомогательных и укупорочных материалов → стерилизационная посуда → ассистентская для изготовления инъекционных растворов → помещения аптечного изготовления глазных капель и лекарственных средств для новорожденных → фасовочная → закаточная → стерилизационная лекарств → контрольно-маркировочная. Помещения аптечного изготовления лекарственных средств в асептических условиях, фасовочной, стерилизационной лекарственных средств, контрольно-маркировочной могут быть связаны последовательно друг с другом передаточными окнами или через дверь. Помещение водоподготовки должно непосредственно примыкать к помещениям аптечного изготовления лекарственных средств, в том числе в асептических условиях или максимально приближаться к ним.

В связи с особенностью работы в асептических блоках должны быть устройства, необходимые для поддержания асептических условий.

Воздушный шлюз - установленное в замкнутом пространстве устройство, предотвращающее проникновение механических частиц или микроорганизмов, или замкнутое пространство между помещениями различной чистоты, отделенное от них дверьми (рис. 28).

В шлюзе создается подпор воздуха (повышенное давление) на 1- 4 мм рт. ст. для предотвращения поступления воздуха извне.

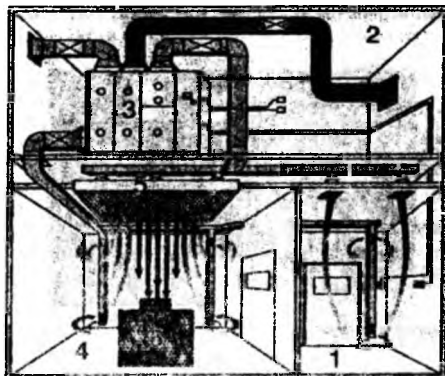


Рис. 28 - Устройство чистых помещений (Hardwal Clean room) и распределение воздушных потоков в них: 1 - тамбур-шлюз; 2 - технический этаж; 3 - нагнетатель воздуха; 4 - ассистентская-асептическая; 5 - стерилизующий фильтр воздуха; 6 - оборудование (ламинарный бокс).

В шлюзе должны быть предусмотрены: скамья для переобувания с ячейками для санитарной обуви, шкаф для биксов с комплектами стерильной одежды, раковина (кран с локтевым приводом), одноразовые гигиенические салфетки и зеркало; гигиенический набор для обработки рук, инструкции о порядке переодевания и обработке рук, правила поведения в асептическом блоке, помещенные в изолирующую оболочку.

Коврики для обеспыливания обуви располагают перед входом в воздушный шлюз, пропитывают дезинфицирующими средствами. Рекомендуются вязанные коврики из полиэфирной нити, которая имеет абразивную структуру, позволяющую быстро и полно чистить обувь, в том числе сильно загрязненную. Дополнительно для очистки подошвы обуви от микрочастиц пыли применяются липкие циновки, изготовленные из тонких слоев пластыря на пленке из полиэтилена.

Ламинарный бокс - специальное оборудование для создания горизонтальных или вертикальных ламинарных (однонаправленное без перемешивания движение молекул и частиц) потоков чистого воздуха в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций внутри чистых помещений (рис. 29).

Стерильная зона создается ламинарным потоком воздуха, поступающего от вентилятора через стерилизующий фильтр. Ламинарные боксы имеют рабочие поверхности и колпак из гладкого прочного материала. Скорость ламинарного потока - в пределах 0,3-0,6 м/с. При работе необходим регулярный контроль стерильности воздуха не реже 1 раза в месяц.

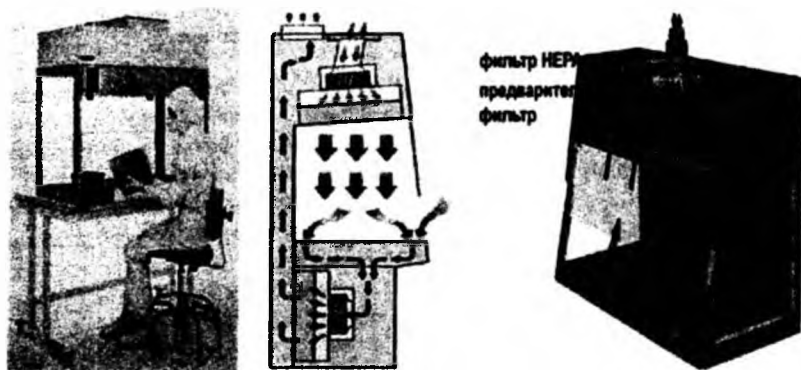


Рис. 29 – Устройство бокс с ламинарными потоками воздуха и распределения воздушных потоков.

В настоящее время для подготовки воздуха используют системы кондиционирования, которые позволяют одновременно с подачей воздуха проводить его фильтрацию от пыли и микроорганизмов, охлаждать или нагревать его до температуры 18-20°C, снижать влажность до 65 %. Подготовка помещений осуществляется в соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 154 «Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» от 01.10.2012 г.

Изготовление лекарственных форм для инъекций идет в следующей последовательности: растворы наркотических средств, психотропных веществ и субстанций списков «А» и «Б», в последнюю очередь - субстанций общего списка. Передачу чистой посуды в асептическую комнату и контейры с растворами под обкатку и стерилизацию осуществляют через передаточные окна, оснащенные бактерицидными лампами.

Стены помещений асептического блока должны быть окрашены масляной краской или выложены глазурованной плиткой без трещин, выступов, карнизов. Потолки окрашивают клеевой или водоземлюсионной краской. Полы покрывают бесшовным линолеумом или релином. Поверхность аптечного оборудования должна быть гладкой, выполненной из материалов, устойчивых к воздействию фармацевтических субстанций, дезинфектантов и химических реактивов. Двери и окна должны быть плотно подогнаны и не должны иметь щелей.

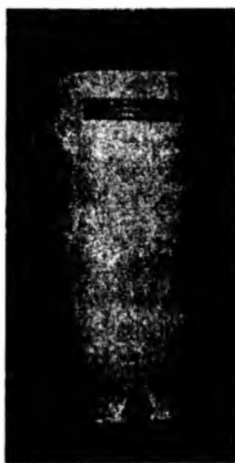
Для исключения поступления воздуха из коридоров и производственных помещений в асептический блок в последнем необходимо предусмотреть приточно-вытяжную вентиляцию (табл. 23), при которой движение очищенных от пыли и микроорганизмов воздушных потоков должно быть направлено из асептического блока в

прилегающие к нему помещения, с преобладанием притока воздуха над вытяжкой. Воздух подают через простерилизованные бактериальные фильтры «Лайк» с тканью Петрянова. На фильтрах задерживаются пылевидные частицы, аэрозоли и микроорганизмы. Для снижения микробной обсемененности рекомендуется установка воздухоочистителей передвижных рециркуляционных ВОПР-0,9 и ВОПР-1,5.

Таблица 23 - Рекомендуемые кратности воздухообмена в помещениях аптек.

Наименование помещения аптеки	Кратность воздухообмена	
	приток	вытяжка
Ассистентская, ассистентская-асептическая	+ 4	- 2

Для обеззараживания воздуха в асептическом блоке также устанавливают бактерицидные облучатели. Облучатели бывают: незранированные, из расчета мощности 2-2,5 Вт/м². Их включают на 1-2 ч до начала работы в отсутствие людей. Вход в помещение разрешается после отключения. Это связано с тем, что ультрафиолетовые облучатели образуют в воздухе токсические продукты - озон, оксиды азота.



В присутствии персонала можно включать экранированные бактерицидные лампы мощностью 1 Вт/м², которые устанавливают на высоте 1,8-2 м от пола. В зависимости от места крепления бактерицидные лампы могут быть потолочные, напольные, маячного типа (передвижные).

В последнее время для обеззараживания воздушной среды используются *рециркуляторы воздуха бактерицидные ультрафиолетовые* (рис. 30).

Рис. 30- Рециркулятор воздуха бактерицидный ультрафиолетовый «ВИТЯЗЬ».

Преимуществом этих приборов является возможность применения их в присутствии людей, без использования средств индивидуальной защиты и ограничения времени эксплуатации. Кроме того, рециркулятор безопасен для персонала и посетителей в отношении ультрафиолетовых лучей и озона.

В соответствии с Постановлением МЗ РБ №154 стены, столы, оборудование асептического блока в конце работы моют горячей водой с моющими средствами и протирают стерильным полотенцем.

В настоящее время для обработки асептического блока применяют устройство для мойки стен и потолков. Прибор состоит из

ручки, поворачивающейся на 360°, и основания, покрытого безворсовым полиэфирным тканевым полотном.

Уборка асептического блока проводится 1 раз в смену с использованием моющих и дезинфицирующих средств. Весь инвентарь для уборки асептического блока и помещения водоподготовки должен иметь четкую маркировку «Асептический блок», «Помещение водоподготовки» и храниться отдельно от другого инвентаря. Ветошь и щетки после каждой уборки должны быть продезинфицированы, просушены и уложены в чистый промаркированный контейнер с плотной крышкой и храниться в отдельном шкафу или специально выделенном месте. Один раз в неделю производится *генеральная уборка* асептического блока. При этом помещение по возможности освобождается от оборудования. Начинать уборку необходимо с асептической. Вначале моется потолок, затем стены и двери от потолка к полу.

Персонал, работающий в асептическом блоке, должен соблюдать требования производственной санитарии и правила работы в асептических условиях. Персоналу, не работающему в асептическом блоке, вход в него категорически запрещен. Персонал асептического блока должен обладать кроме специальных знаний и опыта практической работы знаниями по основам гигиены и микробиологии для осознанного выполнения требований производственной санитарии, должен быть готов к возможным неудобствам в работе, связанным с систематической обработкой рук и строго определенной последовательностью переодевания, использованием воздухопроницаемой повязки на лице, резиновых перчаток на руках и др.

Комплект санитарно-гигиенической одежды для персонала, работающего в асептических условиях, предназначен для защиты фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и материалов, готовой продукции и воздушной среды от вторичной контаминации микроорганизмами и механическими частицами, выделяемыми персоналом.

В комплект входят: халат или комбинезон, шапочка, бахилы из материала с минимальным ворсоотделением, маска, состоящая из 3 слоев: наружный - для грубой фильтрации воздуха, затем микроволоконный - для тонкой фильтрации и гладкий внутренний слой для максимального комфорта; оптически прозрачный пластмассовый щиток обеспечивает защиту для лица и глаз (рис. 31).

При входе в асептический блок персонал одевает специальную обувь. Обувь перед началом и после окончания работы дезинфицируют снаружи (2-х кратное протирание дезраствором).

Затем работники асептического блока моют руки теплой проточной водой с мылом (подарочное, банное, детское, хозяйственное) и щеткой в течение 1-2 мин. Предварительно щетки кипятят в течение 15 мин в воде очищенной или в 20 % растворе натрия гидрокарбоната. Руки вытирают насухо, надевают халат, шапочку, четырехслойную марле-

вую повязку (заменяется каждые 4 ч), бахилы. При этом одежда должна быть собрана на запястьях и высоко на шее. Не допускается наличие объемной одежды. Затем руки дезинфицируют дезраствором (0,5 % раствором хлорамина Б, 0,5 % раствором хлоргексидина биглюконата, йодопирона). Согласно Постановление МЗ РБ № 154, руки протирают марлевой салфеткой, смоченной дезраствором. На обработанные руки персонала, занятого на участке разлива и укупорки раствора, должны быть надеты стерильные резиновые перчатки.



Рис. 31 - Комплект одежды для асептического блока.

При работе в асептических условиях:

- ✓ запрещается вход в асептическую комнату в нестерильной одежде и выход из асептического блока в стерильной одежде; курить и принимать пищу; поднимать и повторно использовать предметы, упавшие на пол во время работы;

- ✓ следует ограничить разговоры и перемещения в асептическом блоке;

- ✓ рекомендуется носить короткую стрижку, при этом волосы должны быть убраны под плотно прилегающую шапочку или косынку; рекомендуется делать гигиенический маникюр без покрытия ногтей лаком, не пудриться до и во время работы, не носить ювелирные изделия, красить губы только жирной помадой;

- ✓ обо всех случаях заболевания ставить в известность администрацию.

Работники, допускаемые к работе в асептическом блоке, проходят инструктаж и проверку знаний по правилам изготовления растворов для инъекций в условиях аптек. Не реже 1 раза в 2 года РУП «Фармация» проводит в центральных районных аптеках аттестацию по определению знаний и практических навыков провизоров и фармацевтов, занятых изготовлением и контролем качества инъекционных растворов, глазных капель и растворов для новорожденных.

Подготовка контейнеров и укупорочных средств включает мытье и стерилизацию стеклянных контейнеров, обработку резиновых пробок и алюминиевых колпачков. Эту операцию, а также получение воды для инъекций проводят в соответствии с постановлением МЗ РБ № 154.

Стерильные лекарственные формы. Особенности инъекционного и инфузионного введения лекарственных средств в организм.

Развитие фармацевтической науки и практики выдвинуло на первый план вопрос микробной чистоты лекарственных средств. Это связано с тем, что микробная загрязненность несет опасность инфицирования пациентов и опасность изменения самих лекарственных средств, вплоть до появления их токсических свойств. Имеется целый ряд лекарственных форм, которые требуют асептических условий изготовления, это *стерильные лекарственные формы*. В асептических условиях изготавливают:

- ✓ инъекционные лекарственные формы (инъекции и инфузии), так как способ их введения связан с нарушением защитных барьеров организма;

- ✓ глазные лекарственные формы, так как слизистая оболочка глаза имеет повышенную чувствительность к микроорганизмам;

- ✓ лекарственные формы для лечения ожогов и открытых ран - из-за чувствительности раневой поверхности к микроорганизмам;

- ✓ лекарственные формы для новорожденных детей и детей первого года жизни - из-за низкой сопротивляемости детского организма к инфицированию;

- ✓ лекарственные формы с антибиотиками, что связано с возможной активностью микроорганизмов.

- более высокие разведения;

- стерильные воды.

Кроме того, в асептических условиях осуществляют получение воды очищенной и для инъекций, готовят концентрированные растворы для бюллетенной системы и внутриаптечную заготовку.

Инъекционные лекарственные формы (от лат. *injectio* - впрыскивание) - стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые ингредиенты (порошки, пористые массы и таблетки), которые растворяют стерильным растворителем непосредственно перед введением в организм при помощи шприца с сохранением целостности кожных покровов или слизистых оболочек. Инъекционные растворы объемом 100 мл и более относятся к **инфузионным** (от лат. *infusio* - вливание).

Преимущества инъекционного способа введения:

- ✓ быстрая действия (иногда через несколько секунд);

- ✓ возможность введения лекарственных средств пациенту, находящемуся в бессознательном состоянии;

- ✓ 100 % биодоступность, так как фармацевтические субстанции минуя желудочно-кишечный тракт и печень - органы, способные изменять и разрушать фармацевтические субстанции, для которых невозможны другие способы введения (инсулин, антибиотики, гормоны и др.);

Внутримышечные инъекции считаются менее опасными и более легкими в исполнении, чем внутривенные. Действие лекарственного средства наступает несколько позже в сравнении с внутривенным, но быстрее подкожного. Процедура наиболее болезненна в сравнении с другими. Основные места для инъекций: дельтовидная мышца руки, большая ягодичная и латеральная мышцы. Для внутримышечных инъекций необходим правильный выбор длины иглы. Длина иглы должна быть больше толщины жировой прослойки пациента.

Максимальный объем вводимого раствора - 2,0 мл в мышцы руки или бедра и не более 5,0 мл - в ягодицу. Место инъекции должно быть в максимально возможной степени удалено от главных нервов и кровеносных сосудов, чтобы избежать повреждения нервных окончаний и случайного внутривенного введения.

Для пролонгирования действия лекарственного средства применяют его масляные растворы или эмульсии.

Внутрикожные (интрадермальные) инъекции делают в основном в область предплечья. Лекарственные средства вводят в пространство между эпидермисом и дермой на глубину 1-5 мм. Максимальный объем вводимого раствора - 0,1 мл.

Чаще всего этим методом вводят диагностические, иммунологические и косметологические средства. Используются тонкие иглы, специальные шприцы.

Подкожные инъекции - универсальный метод введения лекарственных средств как быстродействующего, так и пролонгированного действия. Инъекцию делают во внутреннюю поверхность руки, бедра, нижнюю часть живота. Максимальное количество вводимого раствора - 2 мл. Иногда при так называемых капельных инъекциях под кожу вводят, не вынимая иглы, в течение 30 мин до 500 мл жидкости.

Фармакокинетика подкожного введения примерно равна внутримышечному, с некоторым замедлением. Для ускорения действия лекарственного средства применяют 2 способа:

- ✓ перед введением массируют кожу в месте укола;
- ✓ вводят одновременно вазодилататоры, увеличивающие всасываемость фармацевтических субстанций.

Множество лекарственных средств назначают подкожно. Наиболее важными являются гепарины и инсулины. Для снижения объема инъекции важно, чтобы растворимость субстанций была максимальной.

Пролонгирование действия лекарственного средства достигается или введением в виде растворов в масле, суспензий, эмульсий, или установкой под кожей специальных устройств, содержащих микрокапсулы лекарственного средства в сетке-дозаторе.

Подкожная ткань - идеальный участок для внедрения таких устройств. Внедрение часто требует хирургического вмешательства. Материал устройства биологически совместим с тканями. Примеры

живляемых устройств: Norplant®, Oreton®, Percorten®, осмотически управляемый мини-насос (Alzet®), который может выделять молекулы лекарственного средства в течение 21 дня.

Шприцы для подкожных и внутримышечных инъекций по способу крепления иглы подразделяют на 3 вида: Slip-Tip®, эксцентриковый Slip-Tips®, Luer-Lok®. По конструкции шприцы разделяют на 2 класса: двухкомпонентные (корпус и плунжер) и трехкомпонентные (корпус, плунжер и резиновый уплотнитель поршня). Резиновый уплотнитель позволяет снизить силу трения частей шприца друг о друга при введении лекарственных средств. Ход поршня стал плавным, а укол — менее болезненным.

В последние годы предложен безболезненный безыгольный способ введения лекарственного средства. Он основан на способности раствора средства с большой кинетической энергией преодолевать сопротивление и проникать в ткани. При безыгольной инъекции раствор выводится из ткани очень тонкой струей (диаметром в десятые и сотые доли миллиметра) под высоким давлением (до 300 кгс/см²). Способ такого введения лекарственных средств по сравнению с обычными инъекциями с помощью иглы имеет преимущества: безболезненность инъекций, быстрое наступление эффекта, уменьшение требуемой дозы, невозможность передачи «шприцевых инфекций», более редкая стерилизация инъектора, увеличение количества инъекций, проводимых в единицу времени (до 1000 инъекций в час).

Технология растворов для инъекций.

Технологическая схема изготовления инъекционных растворов в аптеках представлена на рисунке 32.

Лекарственные средства для инъекций готовят в асептических условиях, ограничивая возможность их загрязнения микроорганизмами. Это условие обязательно для всех инъекционных растворов не зависимо от того, подвергаются они или нет тепловой стерилизации. Все растворы готовят массо-объемным способом с помощью мерной посуды. При этом фармацевтическая субстанция берется по массе, а растворитель — до получения определенного объема раствора.

При отсутствии мерной посуды количество растворителя, необходимое для изготовления раствора, определяют расчетным способом, пользуясь величиной плотности раствора данной концентрации или коэффициентом увеличения объема, под которым понимают увеличение объема раствора при растворении 1 г фармацевтической субстанции.

Сразу после изготовления инъекционного раствора ассистент заполняет паспорт письменного контроля (ППК) с указанием наименования ингредиентов и их количеств, а также даты, номера рецепта и фамилий изготовившего, проверившего и реализовавшего лекарственное

форму. Заполняется также журнал регистрации отдельных стадий изготовления инъекционных растворов.

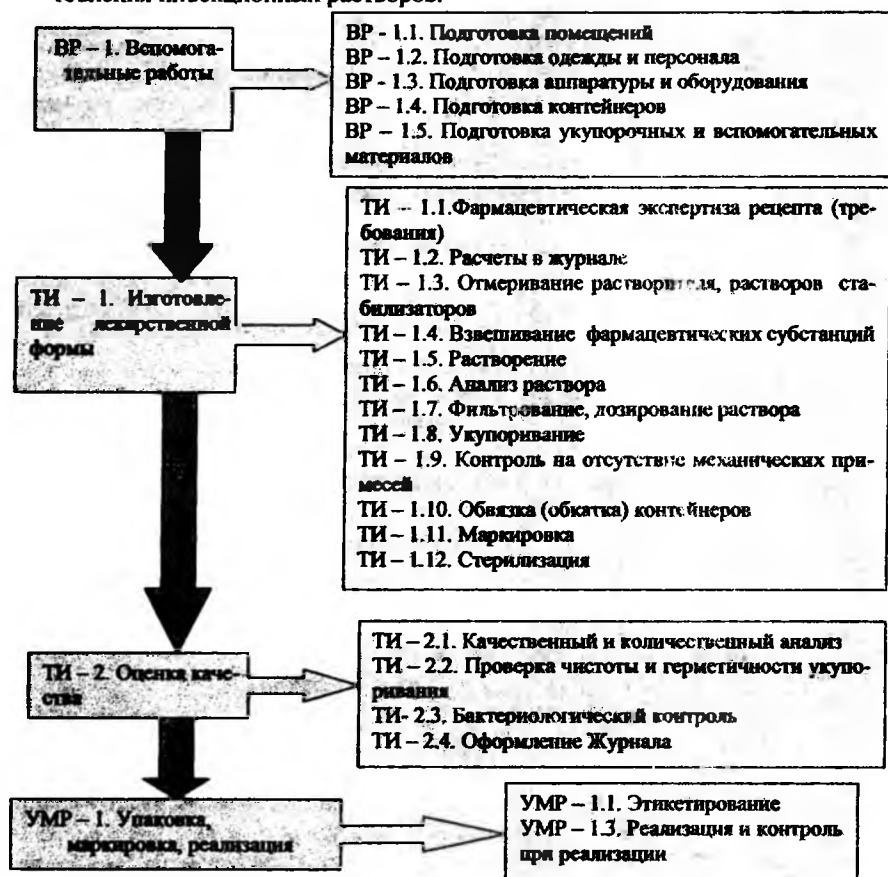


Рис. 32 - Технологическая схема изготовления инъекционных растворов в аптеках.

При необходимости добавляется стабилизатор. В этом случае количество воды соответственно уменьшают, чтобы общий объем соответствовал указанному в рецепте. Растворы стабилизаторов должны быть простерилизованы. Фасовать их надо в контейнеры до 10-20 мл. Сроки хранения стабилизаторов 5-7 дней.

Категорически запрещается изготовление сразу нескольких лекарственных средств для инъекций, содержащих разные ингредиенты или растворы одного наименования, но в различных концентрациях.

Штангасов с фармацевтическими субстанциями, не имеющих отношения к данному лекарственному средству не должно быть на рабочем месте ассистента.

После изготовления раствора, он проверяется на чистоту, идентичность, количественное содержание. Письменный, органолептический, опросный и химические виды контроля в лекарственных формах для инъекций обязательны. Необходимое количество раствора отливается и передается провизору-аналитику для анализа. Периодически проводится бактериологический контроль.

Дисперсионные среды для инъекционных растворов.

Для изготовления растворов для инъекций используют *воду для инъекций (Aqua ad iniectabilia)*, которая должна выдерживать испытания на воду очищенную, а также должна быть стерильной и апиrogenной.

Основной причиной пирогенности воды является заброс капель перегнанной воды в уже полученную и нарушение санитарно-гигиенических требований при транспортировке и хранении. В инъекционные растворы микроорганизмы могут попадать с аптечной посуды и предметов, которые связаны непосредственно с водой для инъекций.

В устранении пирогенности большую роль играет соблюдение идеальной чистоты и стерильности в асептическом блоке. Для получения апиrogenной воды в аптеках используются специальные аквадистилляторы (АА-1, А-10, АЭВС- 60, Аква РО-50), имеющие устройства для задержки капель перегнанной воды и закрытия водосборника - сепараторы (центробежные, пленочные, объемные, комбинированные), в котором вода выдерживается при температуре 80°С и выше, что препятствует развитию микрофлоры. Освободиться от пирогенов можно путём пропускания раствора через адсорбционные колонки с активированным углем, целлюлозой, ионообменными смолами, а также через ультрафильтрационные ацетатные мембраны (УАМ-100М). Для химической обработки воды с целью окисления органических и пирогенных веществ и связывания аммиака имеется дозирующее устройство для подачи растворов калия перманганата и алюмокалиевых квасцов с натрия гидрофосфатом. На 1 л кипящей воды добавляют 0,152 г калия перманганата, 0,228 г алюмокалиевых квасцов и 0,228 г натрия гидрофосфата.

Для получения воды апиrogenной высшей степени деминерализации применяют стеклянные аквадистилляторы Sanyo. Аквадистиллятор имеет запатентованный пароуловитель, обеспечивающий получение свободный от пирогенов воды высшей степени чистоты с рН 5,6-6,0. Производительность аппарата - 8 л/ч.

Вода высокоочищенная (*Aqua valde purificata*) в медицинской практике применяется наряду с водой для инъекций для изготовления инъекционных растворов.

Вода высокоочищенная для инъекционных растворов получается путем пропускания исходной воды через установку обратноосмотическую и стерилизующий фильтр. На стадии обратного осмоса вода очищается от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Для увеличения эффективности процесса используется тангенциальная подача воды к поверхности мембраны при рециркуляции. Оборудование представляет собой последовательно соединенные колонны, состоящие из свернутой определенным образом системы мембранных фильтров. Мембраны имеют размеры пор 0,0005-0,001 мкм. Контроль систем обратного осмоса осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

Полученную воду для инъекций собирают в чистые простерилизованные или обработанные паром стеклянные сборники или в специальные сосуды, изготовленные из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих ее от попадания механических включений и микробиологических загрязнений. Сборники должны иметь четкую надпись «Вода для инъекций». Сосуд для хранения воды для инъекций должен быть оборудован: мешалкой; рубашкой для подачи пара и охлаждающей воды; системой душирования для обеспечения непрерывного смачивания всей внутренней поверхности сосуда; взрывной мембраной; манометром; системой регулирования уровня.

Воду для инъекций используют свежеприготовленную или хранят при температуре 5-10°C не более 24 ч. При необходимости длительного хранения воды для инъекций необходимо организовать ее циркуляцию при температуре в интервале 85-90°C.

В помещении водоподготовки, где происходит получение апиrogenной воды, должны соблюдаться строгие правила производственной санитарии и создаваться асептические условия. Перед началом работы производится тщательная влажная уборка и дезинфекция помещения, обеззараживается воздух и рабочие поверхности. Особое внимание уделяют правилам хранения, обработки и дезинфекции посуды. Поскольку возможно развитие пирогенных реакций под влиянием остаточных количеств поверхностно-активных веществ, проводится тщательное ополаскивание посуды под проточной водой. Следует заметить, что контроль по фенолфталеиновой пробе нередко даёт отрицательные результаты на новые моющие средства с более выраженной кислой средой. Полноту смыва моющих средств можно более точно определить по величине pH потенциометрическим методом.

Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки, баллоны и сборники воды для инъекций обрабатывают 1 раз в 14 дней горячим подкисленным 1 % раствором калия перманганата в течение 0,5 ч, а затем 6 % раствором водорода пероксида. После обработки трубки, баллоны и сборники тщательно промывают свежеперегнанной очищенной водой до отрицательной реакции на сульфат-ион. Баллоны и сборники воды очищенной можно обработать изнутри 1 раз в 14 дней 3 % раствором водорода пероксида с 0,5 % раствором моющего средства, ополоснуть 3-4 раза водой очищенной и пропарить острым паром в течение 0,5 ч. Обработка трубопроводов и сборников регистрируется в специальном журнале.

Кроме воды, для изготовления инъекционных растворов используют *неводные растворители*. Они обладают различной растворяющей способностью, ангигидролизными, стабилизирующими, бактерицидными свойствами. Наиболее широкое применение из неводных растворителей получили жирные масла, спирты, макроголы, простые и сложные эфиры.

Используют только **жирные масла**, полученные холодным прессованием. Кислотное число должно быть не более 2,5 (миндальное, персиковое), перекисное число - менее 10,0 г. Жирные масла имеют ограниченное применение, так как обладают высокой вязкостью. Масляные инъекции болезненны, могут вызывать образование гранулем. Для уменьшения вязкости добавляют эфир диэтиловый или этилглицерольный. В основном применяют для внутримышечных и подкожных инъекций.

Спирты - этиловый, бензиловый, глицерин, пропиленгликоль - чаще используют как сорастворители.

Макроголы являются прекрасными растворителями сульфаниламидов, анестезина, камфоры, бензойной и салициловой кислот, фенобарбитала.

Этилолеат - синтетический сложный эфир жирной кислоты, получаемый в результате конденсации олеиновой кислоты и этанола, разрешается использовать как добавку к жирным маслам или вместо них.

Бензилбензоат - сложный эфир бензойной кислоты с бензиловым спиртом используется как сорастворитель с жирными маслами.

При изготовлении лекарственных средств для парентерального применения могут быть добавлены консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, солубилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в частных статьях. В качестве вспомогательных веществ используют кислоту хлористоводородную, натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид, натрия сульфат, натрия бисульфат или метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия гидро- и дигидрофосфаты, натрия хлорид, эфир метиловый кислоты оксибензойной, эфир пропиловый кислоты оксибензойной, ронгалит, динатриевую соль кислоты этилендиаминтетрауксусной, спирт поливиниловый, хлоробутанол и другие вещества.

Лекарственные средства для внутримышечных, внутрисердечных, внутриглазных или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а так же при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Требования Государственной фармакопеи Республики Беларусь к воде для инъекций.

В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь в воде для инъекций определяют наличия **пирогенных веществ**.

Пирогенные вещества - это биологически активные вещества, которые могут вызывать повышение температуры тела. Пирогенные вещества принято разделять на *экзогенные* (в основном представлены токсинами микроорганизмов и продуктами их жизнедеятельности) и *эндогенные* (клеточно-тканевые). Один из наиболее сильных экзогенных пирогенов - эндотоксин, который представляет собой липополисахарид наружной мембраны грамотрицательных бактерий. С химической точки зрения пирогены - это сложные вещества с высокой молекулярной массой и размером частиц от 1 до 50 мкм. Например, химический состав пирогенного вещества, выделенного из *Proteus vulgaris*, состоит из углерода (25,83 %), водорода (6,06 %), азота (6 %), фосфора (0,29 %) и золы (8,33 %). Пирогены растворимы в воде, нерастворимы в спирте этиловом и ацетоне, устойчивы к воздействию повышенной температуры. Нагревание в автоклаве при 120°C в течение 20 мин приводит к гибели бактерий, но не уничтожает пирогены. Чувствительность пирогенов к высокой температуре различна. Изменение pH водного раствора практически не влияет на термоллабильность пирогенов. В сухом виде их полное разложение происходит только при температуре 200°C в течение 30 мин; стерилизации сухим воздухом при 160°C. Наличие пирогенов в воде делает ее непригодной для ряда применений, например для изготовления парентеральных растворов.

Применяют следующие методы депирогенизации: химические; физико-химические; энзиматические.

Химические методы депирогенизации:

- ✓ пиролизическое разложение пирогенных веществ в термостабильных субстанциях (депирогенизация натрия хлорида при 180-200°C);
- ✓ нагревание в 6 % растворе водорода пероксида при 100°C в течение 1 ч;
- ✓ выдерживание в подкисленном кислотой серной 0,5-1 % растворе калия перманганата в течение 25-30 мин. Для изготовления раствора к 10 частям 1% раствора калия перманганата добавляют 6 частей 1,5 %

раствора кислоты серной. После обработки сосуды и трубки тщательно промывают свежеприготовленной водой для инъекций.

Физико-химические методы:

✓ пропускание растворов через колонки с активированным углем, целлюлозой;

✓ использование мембранных ультрафильтров с отрицательным ζ -потенциалом. Данный метод удобен при промышленном изготовлении инъекционных растворов.

Испытания на пирогенность воды и растворов для инъекций проводят в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Республики Беларусь. Ежеквартально испытание на пирогенность инъекционных растворов и воды для инъекций осуществляют в бактериологических лабораториях биологическим методом. Метод основан на измерении температуры тела кроликов после введения испытуемых растворов.

Для определения пирогенности воды и растворов для инъекций применяют тест на определение эндотоксинов (*лимулус-тест* или *лал-тест*). В основе этого теста лежит способность лизата амебоцитов (клеток крови) мечехвоста специфически реагировать с эндотоксинами (липосахаридами) грамотрицательных бактерий. В результате реакции между эндотоксином и лизатом происходит помутнение прозрачной смеси или образование твердого геля, что и служит подтверждением присутствия эндотоксина. Реакция проходит за 30-60 мин. Чувствительность реакции во много раз превышает чувствительность фармакопейного теста на кроликах.

Контроль качества воды для инъекций осуществляется ежедневно на основании постановления МЗ РБ № 154 от 01.12.2012 г. «Санитарные нормы и правила «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» и в соответствии со статьями Государственной фармакопеи Республики Беларусь «Вода очищенная» и «Вода для инъекций». Определяют отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида. Ежеквартально вода для инъекций проверяется на отсутствие пирогенных веществ. Кроме того, ежеквартально вода для инъекций направляется в контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа. Результаты контроля воды для инъекций в аптеке регистрируют в специальном журнале.

Если в аптеке имеется система распределения воды по трубопроводам, то вода для инъекций подлежит дополнительному контролю в трубопроводах. В системе распределения воды очищенной непрерывному контролю подлежат скорость потока (для закольцованных систем), температура (для горячих систем) и удельная электрическая проводимость воды. Кроме того, желателен контроль содержания органического углерода.

Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для изготовления стерильных растворов. Фильтрование инъекционных и инфузионных растворов.

Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, используемые для изготовления стерильных растворов, должны соответствовать требованиям нормативных правовых актов (ГФ, ФС).

Фармацевтические субстанции, разрешенные к медицинскому применению, должны иметь квалификацию х.ч. (химически чистый) или ч.д.а. (чистый для анализа).

Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для изготовления стерильных растворов хранят в асептическом блоке в штангласах, в плотно закрывающихся шкафах в соответствии с их физико-химическими свойствами в условиях исключающих их загрязнение. Штангласы перед каждым заполнением моют и стерилизуют.

К **фильтрованию** инъекционных и инфузионных растворов, изготовленных в аптеке также предъявляют некоторые требования. Так, под бумажный фильтр марки Ф1-М для задерживания волокон, вымываемых из фильтровальной бумаги, в устье воронки должен подкладываться небольшой тампон медицинской гигроскопической ваты.

Фильтры из бумаги или марли вместе с бумагой и другим фильтрующим материалом следует складывать на чистом листе бумаги по возможности без прикосновения рук при помощи шпателя, чтобы избежать загрязнения их микробами. Подготовленные для работы фильтры помещают в биксы или банки, закрытые пробкой, обвязанной пергаментом, и стерилизуют паром в автоклаве. Необходимо всегда иметь в запасе стерильные фильтры на срок не более 3 суток и хранить их в хорошо закрытых биксах или банках.

Перед фильтрованием бумажные фильтры следует тщательно промыть стерильной водой для инъекций для удаления с их поверхности отслоившихся волокон и волосков.

Обыкновенная фильтровальная бумага часто содержит соли железа, магния, кальция и других катионов. При фильтровании через нее растворы натрия салицилата и других производных фенола розовеют, а раствор натрия салюзида мутнеет. Поэтому растворы салюзида растворимого, натрия салицилата, апоморфина, адреналина и других фармацевтических субстанций, изменяющихся при соприкосновении с обычной фильтровальной бумагой, следует фильтровать только через бумажные безольные фильтры марки ФО-М или стеклянные фильтры. Через стеклянные фильтры необходимо фильтровать также легкоразлагающиеся растворы серебра нитрата, калия перманганата и красителей. Малые объемы (5-10 мл) растворов фармацевтических субстанций независимо от их свойств также необходимо фильтровать через стеклянные фильтры, чтобы избежать

потери раствора и субстанций вследствие их адсорбции фильтровальной бумагой, ватой и марлей.

Стекло́нные фильтры не обладают адсорбирующими свойствами, не изменяют pH, окраску растворов, легко моются и стерилизуются. Для увеличения скорости фильтрования целесообразно в контейнере, куда поступает фильтрат, создавать вакуум - 0,1-0,2 кгс/см². Использование более глубокого вакуума не допускается, так как это приводит к проскоку в фильтрат механических загрязнений. Для фильтрования инъекционных растворов в аптеках используются также фильтровальные аппараты со стеклянными фильтрами (рис. 33). Аппарат для фильтрования растворов (АФРП) предназначен для фильтрования растворов с помощью вакуума.

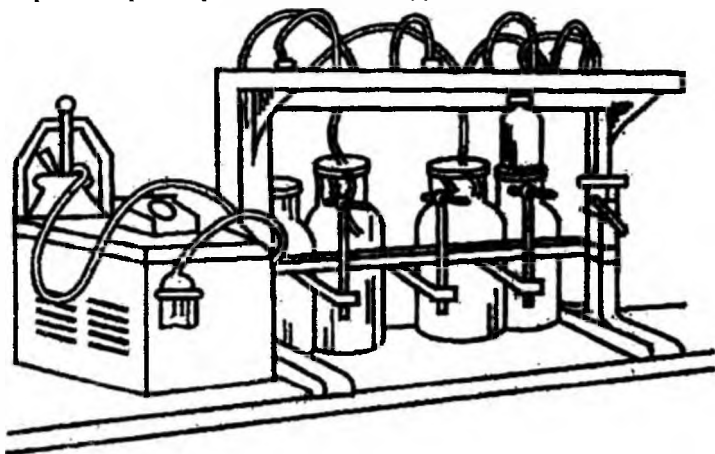


Рис. 33 - Аппарат для фильтрования растворов АФРП.

Для крепления стеклянных фильтров в контейнере можно использовать специальную насадку с тремя отростками. Один отросток насадки должен соединяться с фильтром, другой - с контейнером, третий - с вакуум-насосом (водоструйным или другого типа).

При фильтровании сильно загрязненных растворов через один стеклянный фильтр может быть пропущено не более 1,5-2 л раствора. После фильтрации при обнаружении в фильтрате механических загрязнений каждый фильтр должен быть промыт водой очищенной (1,5-2,5 л) для очистки от загрязнений (промывные воды должны быть чистыми) или заменен чистым фильтром. Сильно загрязненные фильтры очищают концентрированной кислотой серной, как указано в инструкции по эксплуатации, прилагаемой к аппаратам.

Промытые фильтры должны быть сразу же простерилизованы в паровом стерилизаторе при 121°C (1,1 атм) в течение 45 мин или горячим воздухом в воздушном стерилизаторе при 180°C в течение 1 ч

(во избежание растрескивания фильтры необходимо вынимать после охлаждения).

Чистые, подготовленные к работе фильтры следует хранить в биксах или хорошо закрытых шкафах или ящиках, предохраняющих их от загрязнения пылью и микроорганизмами.

Целесообразно подготовить к работе весь комплект фильтров, чтобы его можно было по мере надобности сразу же использовать для фильтрования растворов. Рационально для каждого фильтруемого раствора выделить определенные фильтры.

Стабилизация инъекционных растворов.

Стабильность - свойство лекарственного средства сохранять качественные и количественные характеристики при хранении в течение срока годности и при введении в организм пациента.

Стабильность инъекционных растворов определяют три основные составляющие:

- ✓ химическая стабильность - способность лекарственного средства противостоять реакциям разрушения: гидролизу; окислению; фотолизису; другим, например рацемизации;

- ✓ физическая стабильность - способность сохранить физические характеристики, включая цвет, прозрачность, растворимость;

- ✓ микробиологическая стабильность - способность поддерживать стерильность или определенный ее уровень.

Утрата стабильности происходит из-за воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и зависит от:

- ✓ физико-химических свойств фармацевтических субстанций;

- ✓ значения pH раствора;

- ✓ присутствия ионов тяжелых металлов, попадающих в раствор из фармацевтических субстанций, воды или контейнеров;

- ✓ кислорода, содержащегося в воде и в воздухе над раствором;

- ✓ температуры (в том числе при стерилизации).

По сравнению с другими изготавливаемыми в аптеках лекарственными формами (растворы для внутреннего и наружного применения, порошки, мази), для которых лишь на отдельные средства имеются частные статьи в Уставной Государственной фармакопее Республики Беларусь, фармацевтических статьях (ФС), составы всех растворов для инъекций, а также способы обеспечения их стерильности и стабильности регламентированы. Поэтому обязательным до изготовления раствора для инъекций является ознакомление с вышеуказанными нормативными правовыми актами. Изготавливать растворы для инъекций без имеющихся утвержденных указаний о составе, технологии изготовления и стерилизации запрещено.

Выбор стабилизатора в первую очередь зависит от химической природы субстанций, которые ориентировочно можно разделить на 3 группы:

- ✓ растворы солей слабых оснований и сильных кислот.
- ✓ растворы солей сильных оснований и слабых кислот.
- ✓ растворы легкоокисляющихся фармацевтических субстанций.

Для стабилизации *растворов солей слабых оснований и сильных кислот* (растворы солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований) рекомендуется снижение pH раствора. Увеличение pH раствора приводит к следующим взаимодействиям:

- ✓ осаждению оснований из солей стрихнина нитрата, папаверина гидрохлорида, дибазола, новокаина, констатируемому по замасливанию стенок сосуда;

- ✓ изменению окраски растворов вследствие их разрушения, так как соли всегда стабильнее основания; например, раствор морфина желтеет, апоморфина - зеленеет, адреналина - розовеет, дротаверина - темнеет

Прибавление к этим растворам свободной кислоты, то есть избытка ионов гидроксония (H_3O^+), понижает степень диссоциации воды и подавляет гидролиз, вызывая сдвиг равновесия влево:

Уменьшение концентрации ионов H_3O^+ в растворе, например, вследствие щелочности стекла, сдвигает равновесие вправо. Нагревание раствора во время стерилизации, увеличивающее степень диссоциации воды и повышение pH раствора за счет выщелачивания стекла, вызывает в значительной степени усиление гидролиза соли, что приводит к накоплению в растворе труднорастворимого азотистого основания.

Растворы солей слабых оснований и сильных кислот стабилизируют добавлением 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. Количество раствора кислоты хлористоводородной, необходимое для стабилизации раствора, зависит от свойств фармацевтической субстанции. Если нет указаний в ГФ, то добавляют 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л стабилизируемого раствора. Роль последней заключается в нейтрализации щелочи, выделяемой стеклом, и в смещении pH раствора в кислую сторону. Это создает условия, препятствующие гидролизу, омылению сложных эфиров, окислению фенольных, альдегидных или лактонных групп.

Растворы натрия тиосульфата, натрия кофеин-бензоата, теofilлина и другие *растворы солей слабых кислот и сильных оснований* легко гидролизуются, образуя слабощелочную реакцию среды. Это приводит к образованию труднорастворимых соединений, дающих в растворах муть или осадок. Катализирует процесс кислая среда, которая может создаваться за счет растворения в воде углерода оксида (IV) (pH воды для инъекций 5,0-7,0).

Для стабилизации растворов солей слабых кислот и сильных оснований необходимо добавление 0,1 М раствора натрия гидроксида или натрия карбоната.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся субстанций (кислота аскорбиновая, адреналина гидротартрат, этилморфина гидрохлорид, викасол, новокаинамид, производные фенотиазина и другие фармацевтические субстанции, содержащие карбонильные, фенольные, этанольные, аминные группы с подвижными атомами водорода).

Для стабилизации используют:

✓ прямые антиоксиданты, сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению. Действие их основано на быстром окислении серы низкой валентности:

- ✓ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - натрия сульфит;
- ✓ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ - натрия тиосульфат;
- ✓ NaHSO_3 - натрия дигидросульфит;
- ✓ тиомочевина;
- ✓ ронгалит (натрия формальдегидсульфоксилат);
- ✓ унитиол (натрия 2, 3-димеркаптопропансульфонат).

✓ органические вещества, содержащие альдегидные, этанольные и фенольные группы: парааминофенол, кислота аскорбиновая и др.

Механизм действия антиоксидантов изложен в разделе «Вспомогательные вещества».

Влияние на процесс окисления лекарственных веществ оказывает присутствие следов тяжелых металлов (Fe^{3+} , Cu^+ , Mn^{2+} и др.), которые являются катализаторами процессов окисления. Установлено, что изменение цвета растворов салицилатов обусловлено окислением фенольного гидроксила в присутствии следов ионов марганца.

Ионы тяжелых металлов, участвуя в цепной окислительно-восстановительной реакции, способны отрывать электроны от присутствующих вместе с ними в растворах различных ионов, переводя последние в радикалы.

Для стабилизации легкоокисляющихся фармацевтических субстанций используют комплексоны:

- ✓ ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота;
- ✓ трилон Б - динатриевая соль кислоты этилендиаминтетрауксусной;
- ✓ тетацин-кальций;
- ✓ кальций-динатриевая соль кислоты этилендиаминтетрауксусной.

Общим свойством комплексонов является способность образовывать прочные внутрикомплексные водорастворимые соединения с большим числом катионов, в том числе и тяжелых металлов.

Важным средством стабилизации растворов является кипячение или дегазирование. В воде очищенной, обычно содержащей до 9 мг

кислорода на 1 л, после кипячения количество кислорода снижается до 1,4 мг/л, после насыщения углерода оксида (IV) - до 0,2 мг/л.

Окисление фармацевтических субстанций может быть уменьшено также за счет устранения действия света, температуры. Иногда растворы некоторых фармацевтических субстанций (например, фенотиазина) готовят при красном свете, некоторые растворы хранят в упаковке из светозащитного стекла.

Технология изотонических и физиологических растворов.

Изотоническими (*isos*-одинаковый, *tonus*-давление) называются растворы, у которых осмотическое давление равно осмотическому давлению плазмы крови и других жидкостей организма. Кровяная плазма, лимфа и спинномозговая жидкости, слезная жидкость имеют постоянное осмотическое давление, поддерживаемое специальными осморегуляторами. Осмотическое давление плазмы крови равно $72,82 \times 10^4$ Па, или 300 mOsmol/L. Например, изотонический раствор натрия хлорида 0,9 % создает осмотическое давление 308 mOsmol/L, а 5 % раствор декстрозы - 252 mOsmol/L.

Растворы с меньшим осмотическим давлением называются *гипотоническими*, с большим - *гипертоническими*.

Изотоничность для инъекционных растворов очень важна, так как предупреждает сдвиги осмотического давления в организме и связанную с этим резкую боль при инъекциях и другие тяжелые явления.

При введении в кровь гипертонического раствора происходит обезвоживание живых клеток в результате явления осмоса. Жидкость из эритроцитов направится в плазму и эритроциты, лишаясь части воды, сморщиваются. Это явление называется *плазмолизом*. Напротив, если ввести гипотонический раствор, то жидкость пойдет внутрь клетки. Эритроциты будут разбухать, оболочка может лопнуть, произойдет явление, называемое *гемализом*.

Кроме общих требований, предъявляемых к растворам для инъекций (апирогенность, стерильность, стабильность, отсутствие механических включений, нетоксичность), к плазмозамещающим растворам предъявляют и специфические требования. Плазмозамещающие растворы должны быть изотоничны, изоионичны, изогидричны, изовязкожны.

Изотонирование - технологический прием выравнивания осмотического давления раствора до уровня внутриклеточной жидкости (рис. 34).

В соответствии с законом Вант-Гоффа, растворимые в воде вещества ведут себя аналогично газам и поэтому к ним можно применить приближенно газовые законы.

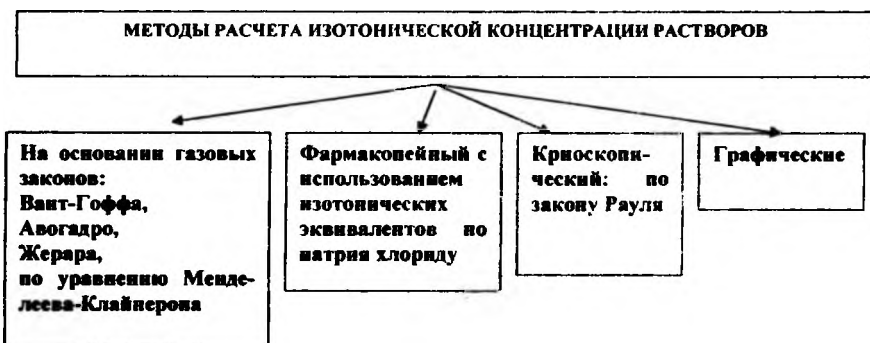


Рис. 34 - Методы расчета изотонической концентрации растворов.

Известно, что 1 грамм-молекула любого недиссоциируемого вещества занимает в водном растворе при 0°C и давлении 760 мм. рт. ст. (0,1 МПа) 22,4 л, то есть точно также, как 1 грамм-молекула газа (по закону Авогадро и Жерара). Или, можно сказать наоборот, что раствор, содержащий в 22,4 л 1 грамм-молекулу растворенного недиссоциируемого вещества при 0°C имеет осмотическое давление, равное 1 атм. или 0,1 МПа. Но для того, чтобы осмотическое давление раствора поднять до 7,4 атм. (0,74 МПа) необходимо в объеме 22,4 л растворить не 1 грамм-молекулу недиссоциируемого вещества, а 7,4 или 1 грамм-молекулу в меньшем объеме, чем 22,4 л, то есть

1 г/моль - при 0°C или 273°K и 1 атм занимает объем 22,4 л

Количество воды для растворения 1 г/моля вещества: $22,4 : 7,4 = 3,03$ л

Так как температура человеческого тела около 37°C по Цельсию (310 по Кельвину), то следует внести соответствующую поправку на температуру. Учтем, что при повышении температуры на 1°C , осмотическое давление в растворе увеличивается на $1/273$. Поэтому, 1 грамм-молекулу вещества нужно растворить не в 3,03 л, а в 3,44 л. Данный раствор будет являться *изотоническим*.

Поправка на температуру тела человека:

$$273^{\circ}\text{K} + 37^{\circ}\text{K} = 310^{\circ}\text{K}$$

$$273^{\circ}\text{K} - 3,03 \text{ л}$$

$$310^{\circ}\text{K} - x \text{ л} \quad x = 3,44 \text{ л}$$

Для изготовления 1 л раствора: 1 г/моль - 3,44 л

$$x \text{ г/моль} - 1 \text{ л} \quad x = 0,29 \text{ г/моль}$$

$$m = 0,29 \text{ M}$$

где m - масса вещества, г; 0,29 - фактор изотоничности неэлектролита; M - молекулярная масса вещества.

Фактор изотонии можно вывести и из уравнения Менделеева-Клапейрона:

$$PV = nRT$$

Произведение давления раствора на его объем прямо пропорционально числу грамм-молей и температуре. Число молей - это масса вещества, деленная на молекулярную массу. Подставим в уравнение Менделеева-Клапейрона:

$$n = \frac{PV}{RT} \text{ или } n = \frac{m}{M}; \quad \frac{m}{M} = \frac{PV}{RT} \quad m = \frac{MPV}{RT} = \frac{M \times 7,4 \times 1}{0,082 \times 310} = M \times 0,29 \text{ г/моль}$$

где P - осмотическое давление плазмы крови, 7,4 атм; V - объем раствора, л; R - универсальная газовая постоянная, 0,082 атм/л; T - абсолютная температура тела, 310° К; n - число г/молей растворенного вещества.

$$m = 0,29 M$$

где m - масса вещества, г; 0,29 - фактор изотоничности неэлектролита; M - молекулярная масса вещества.

Приведенные расчеты верны, если речь идет о неэлектролитах. Если же растворяют в воде электролиты необходимо учитывать, что в растворе они диссоциируют на ионы.

Осмотическое давление будет тем больше, чем выше степень диссоциации. В уравнение для расчета количества вещества $m = 0,29 M$ вводится изотонический коэффициент i . Он показывает, во сколько раз возрастает осмотическое давление раствора вследствие диссоциации и во столько раз меньше необходимо взять вещества для получения изотонического раствора и во столько раз меньше необходимо взять вещества для получения изотонического раствора.

$$m = 0,29 M : i$$

Коэффициент i рассчитывают по формуле

$$i = 1 + \alpha (n - 1),$$

где α - степень электролитической диссоциации; n - число частиц, образующихся из 1 молекулы вещества при диссоциации.

✓ Для разных групп электролитов коэффициент i может быть рассчитан следующим образом (рис. 35):

✓ для бинарных электролитов с однозарядными ионами типа K^+A^- (натрия хлорид, калия хлорид, натрия нитрат, серебра нитрат, пилокарпина гидрохлорид, эфедрина гидрохлорид) $\alpha = 0,86$, $m = 2$

$$i = 1 + 0,86 \times (2-1) = 1,86$$

✓ для бинарных электролитов с двухзарядными ионами типа $K^{2+}A^{2-}$ (цинка сульфат, магния сульфат, меди сульфат, железа сульфат, атропина сульфат) $\alpha = 0,5$; $m = 2$

$$i = 1 + 0,5 \times (2-1) = 1,5$$

✓ для тринарных электролитов типа K^+A^{2-} ; $K^{2+}A^-$ (натрия сульфат, кальция хлорид, магния хлорид, натрия гидрокарбонат) $\alpha = 0,75$; $m = 3$

$$i = 1 + 0,75 \times (3-1) = 2,5$$

✓ для слабых кислота борная, кислота лимонная электролитов $i = 1,1$.

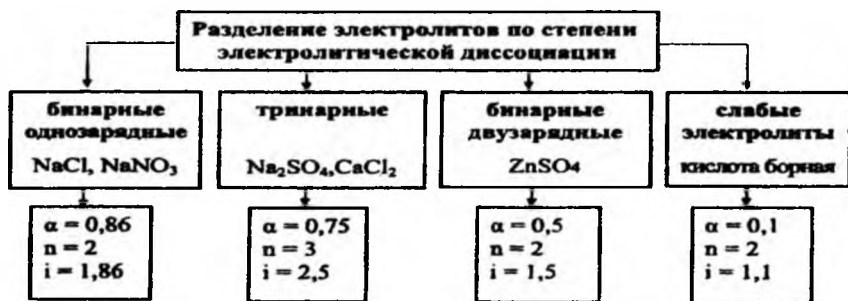


Рис. 35 - Разделение электролитов по степени электролитической диссоциации.

В практической работе изотоничность растворов часто достигается с помощью других веществ, вводимых в лекарственную форму. Это бывает в тех случаях, когда основные фармацевтические субстанции прописаны в количествах, не обеспечивающих изотоничность раствора. Чаще всего используют в качестве изотонирующих агентов *натрия хлорид*, *натрия сульфат* или *натрия нитрат*.

В работе для расчета изотонирующих веществ используют формулы:

✓ если изотоничность раствора достигается одним веществом

$$m = \frac{0,29 \times V \times M}{1000},$$

где: m - количество вещества, добавляемого для получения изотонического раствора (г); V - объем прописанного раствора (мл); M - молекулярная масса вещества;

✓ если изотоничность раствора фармацевтической субстанции достигается с помощью другого (дополнительного) вещества

$$m_2 = \frac{0,29 \times V \times m_1 \times i_1 \times M_2}{1000 \times M_1 \times i_2},$$

где: M_1 - молекулярная масса фармацевтической субстанции; M_2 - молекулярная масса дополнительного вещества; m_1 - количество фармацевтической субстанции, в г; m_2 - количество дополнительного вещества, в г; V - объем прописанного раствора, в мл.

✓ при более сложных прописях (с тремя и более компонентами) сначала находят, какой объем изотонического раствора могут дать вещества, количества которых известны. Затем по разности определяют, какой объем приходится на долю дополнительного вещества. Потом определяют и его количество. Так, по рецепту

Rp.: Novocaini hydrochloridi 0,2
Papaverini hydrochloridi 0,1

Natrii chloridi quantum satis

Aquae ad iniectionabilia 10 ml ut fiat solutio isotonica

Da. Signa. Внутривенно.

осмотическое давление многокомпонентного раствора по закону Дальтона складывается из парциальных давлений отдельных компонентов:

$$P = P_1 + P_2 + P_3 + \dots$$

На долю каждого компонента приходится изотонирование соответствующего объема раствора

$$20 = V_1 + V_2 + V_3$$

$$V_3 = 20 - (V_1 + V_2)$$

Для новокаина:

$$m_1 = \frac{0,29 \times M \times V_1}{1000 \times i_1};$$

$$V_1 = \frac{1000 \times m_1 \times i_1}{0,29 \times M} = \frac{1000 \times 1,5 \times 0,2}{0,29 \times 272,8} = 3,8 \text{ мл}$$

Для папаверина:

$$V_2 = \frac{1000 \times m_2 \times i_2}{0,29 \times 375,9} = 1,4$$

$$V_1 + V_2 = 3,8 + 1,4 = 5,2$$

$$10 \text{ мл} - 5,2 \text{ мл} = 4,8 \text{ мл}$$

Количество натрия хлорида:

$$m = \frac{0,29 \times 58,5 \times 4,8}{1000 \times 1,86} = 0,04 \text{ г}$$

Изотоническим эквивалентом (Е) по натрия хлориду называют то количество натрия хлорида, которое в растворе создает (в тех же условиях) осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1,0 г фармацевтической субстанции. Данный метод является фармакопейным, универсальным и достаточно точным. Поэтому он наиболее часто применяется в аптечной практике. В соответствии с рецептом

Rp.: Solutionis Hexamethylentetraamini 2,0 - 100 ml

Natrii chloridi quantum satis ut fiat solutio isotonica

Da. Signa. По 10 мл внутривенно.

вначале определяют количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования выписанного объема раствора, не обращая внимания на то, что часть раствора изотонируется фармацевтической субстанцией, то есть для изотонирования 100 мл раствора необходимо 0,9 г натрия хлорида.

Затем, учитывая количество фармацевтической субстанции, в приведенном примере (2,0 г гексаметиленetetрамина) находят, какая часть выписанного объема изотонируется. При расчете исходят из определения изотонического эквивалента по натрия хлориду. Зная, что Е гексаметиленetetрамина по натрия хлориду равен 0,22, определяют,

что 1,0 г гексаметилентетрамина соответствует 0,22 г натрия хлорида, а 2,0 г гексаметилентетрамина, выписанного в рецепте, - 0,44 г натрия хлорида.

Далее определяют, какое количество натрия хлорида необходимо добавить для изотонирования: $0,9 - 0,44 = 0,46$ г.

Расчет на основании закона Рауля, который гласит, что давление пара над раствором пропорционально молярной доле растворенной фармацевтической субстанции:

$$\Delta t = K \times C,$$

где Δt - депрессия (понижение температуры замерзания раствора), °C; C - концентрация субстанции, моль/л; K - криоскопическая константа растворителя.

Из закона Рауля следует, что:

✓ понижение температуры замерзания (депрессия) пропорционально понижению давления пара и пропорционально концентрации растворенной субстанции в растворе;

✓ изотонические растворы различных субстанций замерзают при одной и той же температуре, то есть имеют одинаковую температурную депрессию 0,52°C, соответствующую депрессии сыворотки крови.

Зная депрессию 1 % раствора любой субстанции (температура депрессии имеется в справочниках), можно определить его изотоническую концентрацию.

1 % - Δt (справочные данные)

x - 0,52°C

m - количество фармацевтической субстанции, необходимое для изотонирования, г;

V - объем, мл

$$x = \frac{0,52^\circ \text{C}}{\Delta t} \%$$

$$m = \frac{0,52^\circ \text{C} \times V}{\Delta t \times 100}$$

Инъекционные растворы должны быть *изоионичны* - содержать необходимый солевой комплекс, воссоздающий состав плазмы крови. Поэтому в состав плазмозамещающих растворов вводят ионы K^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{+} , Na^{+} , Cl^{-} , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} и др.

Основным компонентом физиологического раствора является натрия хлорид - главная составная часть кровяной плазмы. Кроме ионов натрия, физиологический раствор содержит ионы K^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Установлено, что в кровяной плазме ионы натрия, калия, кальция, магния находятся в следующем соотношении:

$$\text{Na} : \text{K} : \text{Ca} : \text{Mg} = 100 : 5 : 3 : 0,6$$

Кроме того, растворы должны быть *изогидричны*, то есть соответствовать значению pH плазмы крови 7,36-7,47. Изогидричные растворы должны обладать способностью сохранения постоянства концентрации ионов водорода. Это требование связано с тем, что в процессе жизнедеятельности клеток и органов образуются кислые продукты обмена, нейтрализация которых осуществляется при помощи бу-

ферных систем крови. Изогидричность растворов достигается введением определенных буферных систем, которые и поддерживают на одном уровне концентрацию ионов водорода и не взаимодействуют с находящимися в растворе фармацевтическими субстанциями.

Осмоляльность - это показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных ингредиентов в осмотическое давление раствора.

Единицей осмоляльности является *осмоль на килограмм растворителя (осмоль/кг)*, но на практике обычно используется *миллиосмоль на килограмм раствора (м.моль/кг)*.

Осмоляльность определяется по понижению температуры замедзания раствора, если нет других указаний в частной статье. Зависимость между осмоляльностью и понижением температурой замедзания ΔT выражают соотношением:

$$O_{\text{м}} = \frac{\Delta T'}{1,86} \times 1000 \text{ м.осмоль / кг}$$

Наряду с понятием «осмоляльность» в практике используют понятие «осмолярность». Аналогично осмоляльности, осмолярность показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных ингредиентов в осмотическое давление раствора.

Данные показатели близки и отличаются друг от друга только способом выражения концентрации растворов - моляльной и молярной (рис. 36)



Рис. 36 - Осмолярность, осмоляльность.

Для идеальных растворов масса осмоля в граммах представляет собой отношение грамм-молекулярной массы субстанции к числу частиц или ионов, образующихся при ее растворении.

Для разбавления растворов, близких к идеальным, осмоляльность и осмолярность могут быть рассчитаны теоретически.

Осмолярность идеальных растворов может быть рассчитана по схеме:

$$\text{Осмолярность} = \frac{\text{концентрация субстанции} \times \text{количество частиц}}{\text{молекулярная масса}}$$

где: концентрация субстанции - количество растворенной субстанции на 1 л раствора, в граммах;

количество частиц - число частиц или ионов образующихся при растворении одной молекулы субстанции;

Единицей осмолярности является *осмоль на литр раствора (осмоль/л)*, но на практике обычно используется *миллиосмоль на литр раствора (мосмоль/л)*.

При повышении концентрации раствора взаимодействие между частицами субстанции возрастает, и фактическая осмолярность понижается по сравнению с осмолярностью идеального раствора. Теоретически расчет осмолярности растворов субстанций с большой молекулярной массой (например, белковых гидролизатов) и высококонцентрированных растворов невозможен. В таких случаях путем по понижению температуры замерзания раствора или по понижению давления пара над раствором. Понижение температуры замерзания на $1,86^{\circ}\text{C}$ и понижение давления пара на 0,3 мм рт. ст. при температуре 25°C соответствует 1 осмолу на килограмм воды.

Растворы, равные по осмолярности (осмолярности) 0,9 % раствору натрия хлорида, называют изотоничными.

Осмолярность плазмы крови здорового человека составляет в среднем 285 мОсм/л, раствора натрия хлорида 0,9 % - 302,4, раствора глюкозы 5 % - 290, раствора глюкозы 10 % - 600 мОсм/л.

Гиперосмолярные состояния наступают в результате почечной недостаточности, острой и хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, ожогов, сепсиса и приводят к гибели от 4 до 70 % пациентов.

Введение в организм инфузионных растворов без учета их осмолярности и ионного состава, например, больших доз маннитола или натрия гидрокарбоната, может привести к развитию тромбозов, кровотечений, вызвать тяжелые повреждения внутренних органов. Так 8,4 % раствор натрия гидрокарбоната на 20 % растворе глюкозы, применяющийся для коррекции ацидоза у новорожденных детей, часто вызывает гиперосмолярную кому.

Многие инфузионные растворы имеют серьезный недостаток - они быстро выводятся из организма из-за отсутствия необходимой вязкости. Поэтому инъекционные и инфузионные растворы должны быть *изовязкостности*, то есть должны соответствовать вязкости плазмы крови (1,5-1,65 сП) за счет присутствия в ней белков.

Для повышения вязкости к растворам добавляют высокомолекулярные соединения. Они очень мало изменяют осмотическое давление и, так как не переходят в мочу, задерживают выделение воды и растворенных в ней солей. Наиболее часто с этой целью применяют декстран - полимер глюкозы и поливинилпирролидон.

Плазмозамещающие растворы - растворы близкие по осмотическому давлению, ионному составу, вязкости и значению pH к кровяной плазме, способные поддерживать жизнедеятельность клеток и органов и не вызывающие существенных сдвигов физиологического равновесия в организме.

Физиологическими растворами называются такие растворы, которые по своему осмотическому давлению, ионному составу и значению pH близки к кровяной плазме. Во многие физиологические растворы для создания окислительно-восстановительного потенциала и для питания клеток вводят глюкозу, содержание которой в крови в норме составляет 8-12 мг %.

В некоторых случаях требуется, чтобы вязкость раствора соответствовала вязкости кровяной плазмы (1,5-1,65 сантипуаз). Это достигается путем введения ВМС.

Физиологические растворы (солевые) относятся к группе кристаллоидных плазмозамещающих растворов.

В **задачи** инфузионной терапии входит:

- ✓ поддержание нормального объема и состава внеклеточной жидкости, в том числе и объема циркулирующей крови;
- ✓ нормализация электролитного баланса организма с учетом естественной потребности в электролитах и их патологических потерь;
- ✓ коррекция сдвигов кислотно-щелочного состояния
- ✓ нормализация гомеостатических и реологических с крови;
- ✓ поддержание нормальной макро- и микроциркуляции
- ✓ профилактика и лечение нарушений функции сердца, легких, печени, почек, ЖКТ, эндокринных желез;
- ✓ обеспечение адекватного метаболизма, то есть возмещение энергетических затрат организма и коррекции белкового, липидного и углеводного обменов.

Плазмозамещающие растворы **классифицируются по:**

- ✓ виду лекарственной формы (растворы для внутривенных инфузий, эмульсии, концентраты для внутривенных инфузий, порошки и лиофилизированные лекарственные формы для внутривенных инфузий, инфузионные лекарственные средства, изготовленные методом замораживания);
- ✓ функциональному назначению (рис 37);
- ✓ составу и особенностям применения (рис. 38).

К плазмозамещающим жидкостям предъявляются следующие **требования:**

- ✓ стерильность;
- ✓ апиrogenность;
- ✓ лечебная эффективность раствора должна обеспечивать сохранение жизни человека и быстрое выздоровление после смертельной кровопотери;
- ✓ раствор не должен оказывать какого-либо отрицательного действия на организм, обнаруживаемого или непосредственно после введения или через некоторое время;
- ✓ терапевтическая эффективность раствора должна обеспечивать сохранение жизни человека и быстрое выздоровление после смертельной кровопотери;

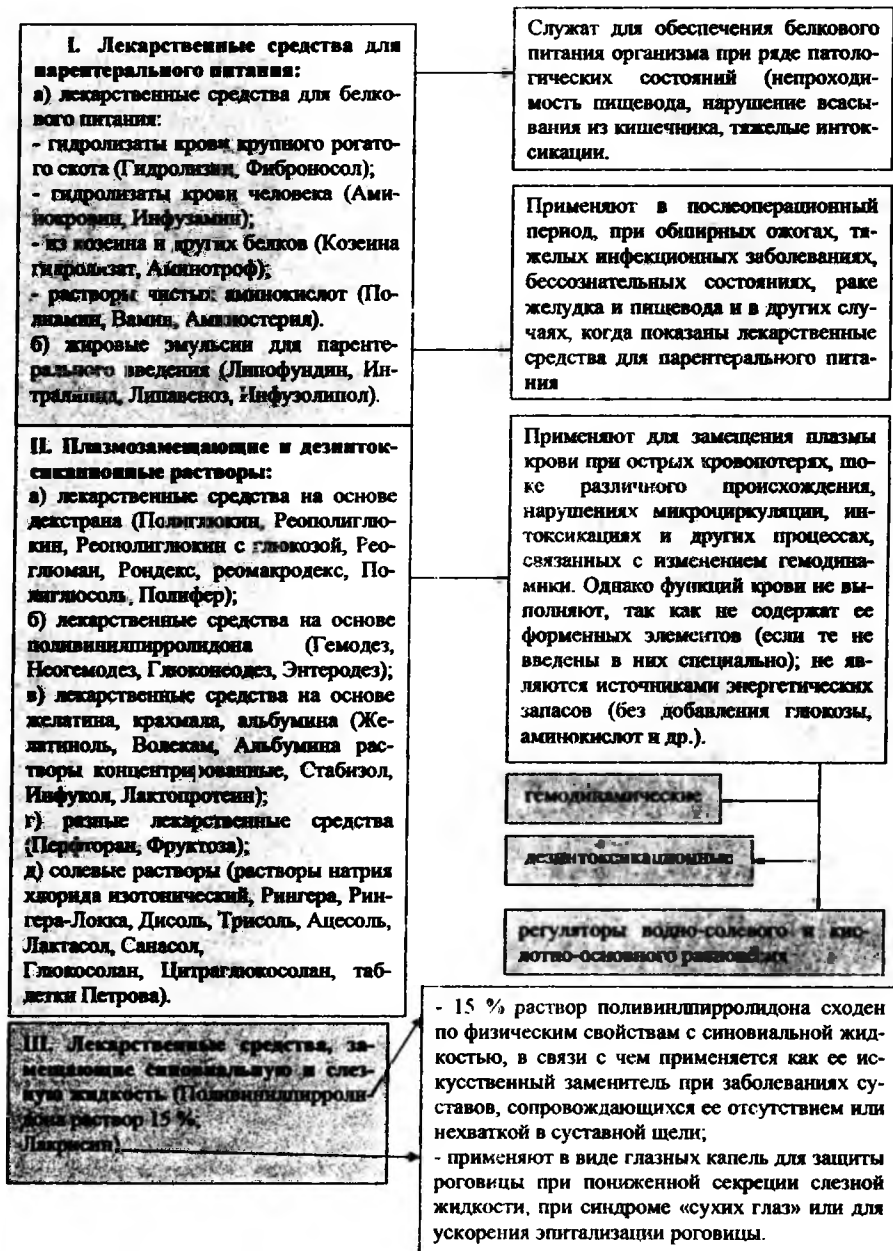


Рис. 37 - Классификация плазмозамещающих растворов по функциональному назначению.

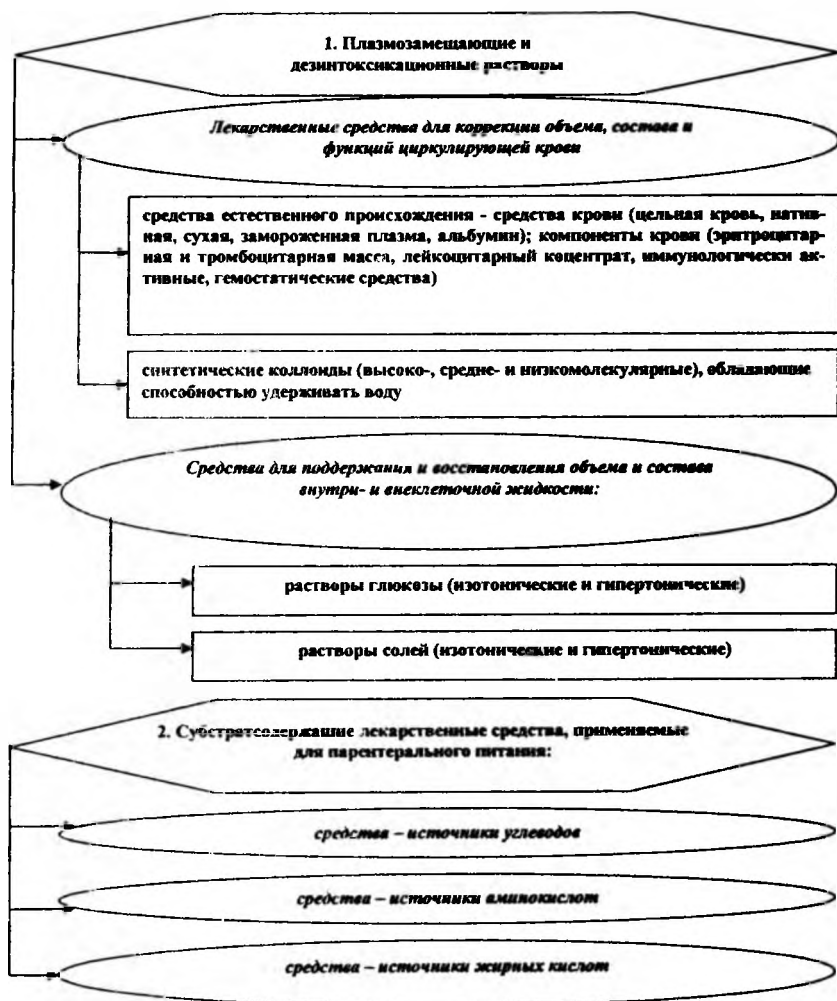


Рис. 38 - Классификация плазмозамещающих растворов по составу и особенностям применения.

- ✓ раствор должен сохраняться длительное время и не требовать особых условий для его транспортировки;
- ✓ молекулярная масса коллоидного раствора должна быть в среднем в пределах 50000-100000, то есть примерно соответствовать молекулярному весу альбумина (69000), что обеспечивает необходимое коллоидно-осмотическое давление раствора.

Известно, что растворы с молекулярным весом ниже 30 000 быстро исчезают из кровяного русла, выделяясь с мочой. В то же время растворы с высоким молекулярным весом (выше 100 000) резко поднимают коллоидно-осмотическое давление, увеличивают вязкость и, долго задерживаясь в организме, могут оказывать вредное влияние;

✓ полноценный плазмозамещающий раствор не должен понижать свертываемость крови, вызывать агглютинацию эритроцитов, ускорять РОЭ;

✓ плазмозамещающие жидкости, кроме отсутствия токсических антигенных и пирогенных свойств, должны достаточное время задерживаться в кровеносном русле и поддерживать массу циркулирующей крови после их введения;

✓ составные части раствора должны усваиваться организмом, то есть включаться в соответствующие виды обмена веществ (табл. 24, 25).

Таблица 24 - Физиологические постоянные плазмы крови человека.

Осмотическое давление, Па	$72,52 \times 10^4$
Ионный состав	Катионы: K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} Анионы: Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_3^{2-} , HCO_3^- , PO_4^{3-}
Значение pH	7,36-7,47 (применяют: карбонатную, фосфатную и белковую системы амфолитов)
Вязкость, $Hx/m^2(cП)$	0,0015 - 0,0016 (1,5 - 1,6)
Осмолярность, мосмоль/л	около 300 (соответствует давлению около 780 кПа)

Таблица 25 - Кардиоплегические растворы №1, №2, №3.

Наименование веществ	Количество (г)		
	Раствор №1	Раствор №2	Раствор №3
Магния сульфат гептагидрат ($MgSO_4 \times 7H_2O$; М.м. 246,50)	1,92	1,92	1,92
Натрия хлорид ($NaCl$; М.м. 58,44)	7,66	7,66	7,66
Калия хлорид (KCl ; М.м. 74,56)	8,0	4,5	8,0
Глюкоза безводная ($C_6H_{12}O_6$; М.м. 180,2)	14,5	8,0	8,0
Кальция хлорида 50% раствор	0,44мл	0,44 мл	0,44мл
Ода для инъекций	до 1000 мл	до 1000 мл	до 1000 мл

Считается, что если 50 % плазмозамещающего раствора останется в организме через 12 ч после его введения, то хороший эффект будет обеспечен, так как через этот срок уже могут быть активизированы собственные приспособительные силы организма.

Противошоковые жидкости - это такие плазмозамещающие жидкости, в которые помимо обычных компонентов входят и некоторые фармацевтические субстанции.

Противошоковые жидкости можно разделить на 3 группы:

- ✓ простые противошоковые жидкости, содержащие соли, глюкозу, алкоголь;
- ✓ сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, алкоголь, бромиды, наркотики;
- ✓ сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, алкоголь, бромиды, наркотики и плазму крови.

Сложные солевые растворы имеют следующие составы:

Трисоль

*Rp.: Natrii chloridi 5,0
Kalii chloridi 1,0
Natrii hydrocarbonatis 4,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Дисоль

*Rp.: Natrii chloridi 6,0
Natrii acetatis 2,0
Aquae ad iniectabilia
ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Хлосоль

*Rp.: Natrii chloridi 4,75
Kalii chloridi 1,5
Natrii acetatis 3,6
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Ацесоль

*Rp.: Natrii chloridi 5,0
Kalii chloridi 1,0
Natrii acetatis 2,0
Aquae ad iniectabilia
ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Квартасоль

*Rp.: Natrii chloridi 4,75
Kalii chloridi 1,5
Natrii hydrocarbonatis 1,0
Natrii acetatis 2,6
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Растсор Рунзера

*Rp.: Natrii chloridi 9,0
Kalii chloridi 0,2
Natrii hydrocarbonatis 0,2
Calcii chloridi hexahydratis 0,2
Aquae ad iniectabilia
ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Жидкость Петрова кровозамещающая

*Rp.: Natrii chloridi 15
Kalii chloridi 0,2
Calcii chloridi hexahydratis 1,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Технология растворов заключается в последовательном растворении всех входящих в их состав солей в воде для инъекций. Натрия гидрокарбонат, входящий в состав некоторых из них, добавляют после рас-

творения всех солей. Растворение необходимо производить в плотно закрытых сосудах, избегая сильного взбалтывания, чтобы предотвратить потерю углекислоты. Передают на анализ провизору-аналитику. Растворы фильтруют в стерильные контейнеры из химически-устойчивого стекла вместимостью 450 мл и укупоривают стерильными резиновыми пробками. Контейнеры просматривают на отсутствие механических включений, обкатывают металлическими колпачками и стерилизуют паром под давлением (0,1 МПа, $t=120^{\circ}\text{C}$, в течение 12 мин). На этикетки с инфузионными растворами обязательно указание их осмоляльности (осмолярности). Срок хранения растворов 1 месяц.

Технология раствора Рингера-Локка отличается особенностью. В соответствии с рецептом,

Rp.: Natrii chloridi 9,0

Kalii chloridi 0,2

Natrii hydrocarbonatis 0,2

Calcii chloridi hexahydratis 0,2

Glucosi 1,0

Aquae ad iniectionem ad 1000,0

Misce. Sterilisetur!

в присутствии глюкозы в процессе стерилизации может образовываться натрия карбонат. Поэтому растворитель делится на две части и готовятся два раствора: отдельно - раствор натрия гидрокарбоната и раствор всех остальных ингредиентов. Изготовление раствора натрия гидрокарбоната имеет свои особенности. Чтобы получить прозрачный, устойчивый в течение 1 месяца раствор, необходимо:

- ✓ использовать натрия гидрокарбонат повышенной чистоты (х.ч., ч.д.а или «годен для инъекций»);
- ✓ растворение производить в закрытом сосуде при температуре не выше $15-20^{\circ}\text{C}$, избегая взбалтывания;
- ✓ во избежание разрыва контейнеров заполнять их на 2/3 объема;
- ✓ укупоривать лучше под обкатку, а не под обвязку;
- ✓ разгрузку автоклава производить через 20-30 мин после полного падения давления;
- ✓ использовать растворы можно не раньше, чем через 2 ч после стерилизации. При этом их переворачивают несколько раз вверх дном с целью растворения углерода оксида (IV).

Полученные два раствора сливают непосредственно перед введением пациенту.

Технология инъекционных растворов из термолабильных субстанций, суспензий и эмульсий для инъекций

В асептических условиях без последующей тепловой стерилизации изготавливаются лекарственные формы для инъекций из следую-

ших фармацевтических субстанций: 0,3 % раствор ацетилсалициловой кислоты, барбитал, натрия барбитал, гексаметилентетрамин, темисал, 12 % раствор эуфиллина, растворы физостигмина салицилата, адrenalина гидрохлорида, солютизона, новокаин 5 % для спинномозговой анестезии и др.

Растворы некоторых субстанций сами по себе обладают бактерицидным действием. Это гексаметилентетрамин, аминазин, дипразин. При их изготовлении воду для инъекций помещают в стерильные контейнеры, укупоривают стерильными пробками и стерилизуют паром под давлением при температуре 120°C, время стерилизации зависит от объема контейнера. После охлаждения в стерильной воде для инъекций растворяют действующее вещество, раствор перемешивают и передают на анализ провизору-аналитику. В случае положительного результата анализа в асептических условиях раствор фильтруют (первые порции фильтрата дважды). Контейнеры с раствором проверяют на отсутствие механических включений, укупоривают. Оформляют этикеткой синего цвета, на которой указывают «Изготовлено асептически». Срок хранения растворов 2 суток.

Раствор новокаина 5 % для спинномозговой анестезии не стабилизируют раствором кислоты хлористоводородной, изготавливают асептически без последующей тепловой стерилизации с использованием стерильных воды для инъекций, вспомогательных материалов, посуды и стерильного порошка новокаина. Новокаин стерилизуют горячим воздухом в сушильном шкафу при температуре 120°C в течение 2 ч, толщина слоя 0,5-1 см.

При стерилизации суспензии и эмульсии теряют свою однородность: субстанции в суспензиях флокулируют, эмульсии расслаиваются. Поэтому порознь стерилизуют входящие компоненты - твердые фармацевтические субстанции и воду для инъекций (или масло) в суспензиях; масло, воду для инъекций и, если возможно, эмульгатор в эмульсиях. Затем в асептических условиях в стерильной ступке готовят лекарственную форму и переносят в стерильный контейнер. Эмульсии для инъекций не должна обнаруживать признаки расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образовывать суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

Лекарственные средства для орошения - стерильные водные лекарственные средства большого объема, предназначенные для орошения пораженных участков тела, ран и поверхностей, например, во время хирургического вмешательства.

Лекарственными средствами для орошения являются или растворы, изготовленные растворением одного или более действующих веществ, электролитов, осмотически активных веществ в воде, которая соответствует требованиям статьи «Вода для инъекций», или лекарственные средства, состоящие только из такой воды. В последнем случае лекарственные сред-

ства должны быть промаркированы «вода для орошений». Обычно лекарственные средства для орошения должны быть изотоничными. Лекарственные средства для орошения должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Изготовление лекарственных средств для орошений в условиях аптек осуществляется в асептических условиях в соответствии с технологической схемой для изготовления растворов для инъекций. В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь оценка качества лекарственных средств для орошений проводится по следующим показателям:

- ✓ отсутствие механических включений;
- ✓ лекарственные средства для орошения в однодозовых контейнерах, должны выдерживать испытание на массу или объем содержимого контейнера;
- ✓ лекарственные средства для орошений должны выдерживать испытание на стерильность;
- ✓ не должны содержать более 0,5 МЕ/мл бактериальных эндотоксинов;
- ✓ лекарственные средства для орошения, для которых невозможно провести валидационные испытания на бактериальные эндотоксины, должны выдерживать испытание на пирогены. Если нет других указаний в частной статье, вводят на 1 кг массы кролика 10 мл лекарственного средства.

Технология лекарственных форм с антибиотиками

Антибиотики (от греч. *anti* - против и *bios* - жизнь) - субстанции природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост микроорганизмов или вызывающие их гибель.

Антибиотики природного происхождения чаще всего продуцируются актиномицетами, реже - немичелнальными бактериями.

Некоторые антибиотики оказывают сильное подавляющее действие на рост и размножение бактерий и при этом относительно мало повреждают или вовсе не повреждают клетки макроорганизма, и поэтому применяются в качестве лекарственных средств.

Некоторые антибиотики используются в качестве цитостатических (противоопухолевых) средств при лечении онкологических заболеваний.

Антибиотики не воздействуют на вирусы, и поэтому бесполезны при лечении заболеваний, вызываемых вирусами (например, грипп, гепатиты А, В, С, ветряная оспа, герпес, краснуха, корь).

Изобретение антибиотиков можно назвать революцией в медицине. Первыми антибиотиками были пенициллин и стрептомицин (табл. 26).

Таблица 26 - Хронология изобретений.

1896 год	Б.Гоэио из жидкости, содержащей культуру грибка из рода <i>Penicillium</i> (<i>Penicillium brevicompactum</i>), выделил кристаллическое соединение - кислоту микрофеноловую, подавляющую рост бактерий сибирской язвы.
1899 год	Р.Эммерих и О.Лоу сообщили об антибиотическом соединении, образуемом бактериями <i>Pseudomonas pyocyanea</i> , и назвали его пиоцианазой; средство использовалось как местный антисептик.
1929 год	А.Флеминг открыл пенициллин, однако ему не удалось выделить достаточно стабильный экстракт.
1935 год	Домагк, Герхард опубликовали статью о терапевтическом действии протозила в <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> .
1937 год	М.Вельш описал первый антибиотик стрептомицинового происхождения - актиномицетин.
1939 год	Домагк, Герхард получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за открытие антибактериального эффекта протозила».
1939 год	Н.А.Красильников и А.И.Коренько получили мицетин; Р. Дюбо - тиротрицин.
1939 год	начало производства стрептоцида на фармацевтическом заводе «АКРИХИН».
1940 год	Э. Чейн выделил пенициллин в кристаллическом виде.
1942 год	Зельман Ваксман впервые ввел термин «антибиотик».

Разработка и производство антибиотиков активно началась в конце XIX века. Первым антибиотиком, выпущенным в промышленное производство, стал сальварсан (1910 г.).

Появлявшиеся антибиотики получали названия исходя из разных принципов. Средства природного происхождения обозначали соответственно их продуцентам: пенициллин - от *Penicillium*, стрептомицин - от *Streptomyces*, цефалоспорин - от *Cephalosporin*, канамицин - от *Streptomyces kanamyceticus* и т. п. Однако некоторые природные антибиотики получили название от их химической структуры (например, тетрациклин - от характерной четырехциклической молекулы).

Антибиотики - средства, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов. Под избирательным действием понимают активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток хозяина и действие не на все, а на определенные роды и виды микроорганизмов. Например, кислота фузидиевая обладает высокой активностью в отношении стафилококков, включая метициллинорезистентные, но не действует на пневмококки.

С избирательностью тесно связано понятие о широте спектра активности антибактериальных средств. Однако с позиций сегодняшнего дня деление антибиотиков на лекарственные средства широкого и узкого спектра действия представляется условным и подвергается серьезной критике, в первую очередь из-за отсутствия критериев для такого деления. Ошибочным является представление о том, что средства широкого спектра активности более «надежны», более «сильны», а применение

антибиотиков с узким спектром в меньшей степени способствует развитию резистентности. При этом не учитывается приобретенная резистентность, вследствие чего, к примеру, *тетрациклины*, которые в первые годы применения были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, в настоящее время потеряли значительную часть своего спектра активности именно из-за развития приобретенной резистентности у пневмококков, стафилококков, гонококков, энтеробактерий.

Более целесообразно рассматривать антибиотики с точки зрения клинической эффективности при инфекции определенной органной локализации, так как клинические доказательства эффективности, полученные в хорошо контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях имеют несомненно более важное значение, чем условный ярлык типа антибиотик «широкого» или «узкого» спектра активности.

Традиционно антибактериальные лекарственные средства делятся на *природные* (собственно антибиотики, например пенициллин), *полусинтетические* (продукты модификации природных молекул, например, амоксициллин или цефазолин) и *синтетические* (например, сульфаниламиды, нитрофураны). В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных антибиотиков получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые средства, называемые антибиотиками (фторхинолоны), *de facto* являются синтетическими соединениями.

Следует отличать антибиотики от *антисептиков*, которые действуют на микроорганизмы неизбирательно и применяются для их уничтожения в живых тканях, и *дезинфектантов*, предназначенных для неизбирательного уничтожения микроорганизмов вне живого организма (предметы ухода, поверхности и пр.)

Антибиотики представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. В настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число лекарственных средств (без учета дженериков) приближается к 200. Все антибиотики, несмотря на различия химической структуры и механизма действия, объединяет ряд уникальных качеств. Во-первых, уникальность антибиотиков заключается в том, что, в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма. Во-вторых, активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). Антибиотикорезистентность является неизбежным биологическим явлением и предотвратить ее практически невозможно. В-третьих, антибиотикорезистентные микроорганизмы представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и

пространством. Поэтому борьба с антибиотикорезистентностью в настоящее время приобрела глобальные масштабы.

Антибиотики занимают особое место в современной медицине. Они являются объектом изучения различных биологических и химических дисциплин. За последние 50 лет открыто более 100 антибиотиков с различным спектром действия, однако в клинике применяется ограниченное число лекарственных средств (рис. 39). Это объясняется главным образом тем, что большинство антибиотиков не удовлетворяют требованиям практической медицины.

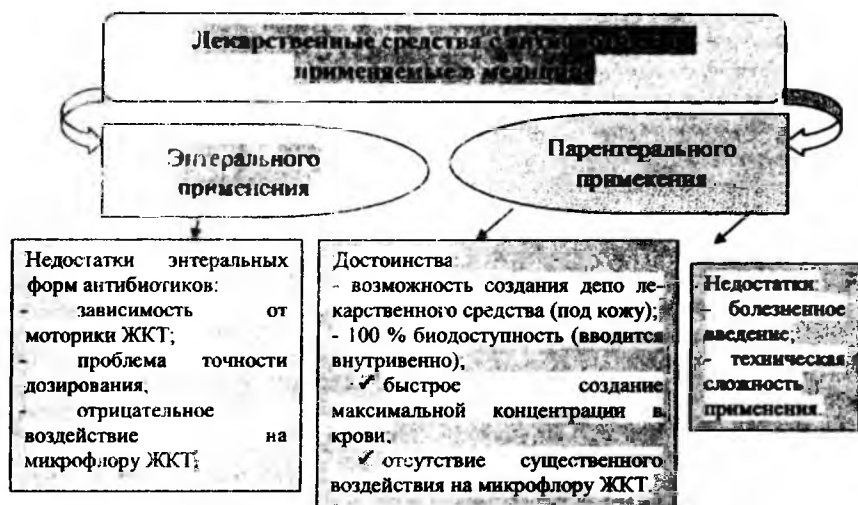


Рис. 39 - Лекарственных средств с антибиотиками, применяемые в медицине.

Медицина предъявляет следующие основные требования к антибиотикам:

- ✓ высокая избирательность антимикробного эффекта в дозах, нетоксичных для организма;
- ✓ отсутствие или медленное развитие резистентности возбудителей к лекарственному средству в процессе его применения;
- ✓ сохранение антимикробного эффекта в жидкостях организма и тканях, отсутствие или низкий уровень инактивации белками сыворотки крови, тканевыми энзимами;
- ✓ хорошее всасывание, распределение и выведение средства, обеспечивающие терапевтические концентрации в крови, тканях и жидкостях организма, которые должны быстро достигаться и поддерживаться в течение длительного периода (при этом особое значение имеет создание высоких концентраций в моче, желчи, кале, очагах поражения);

✓ удобная лекарственная форма для различных возрастных групп и локализации процесса, обеспечивающая максимальный эффект и стабильность в обычных условиях хранения.

Характер действия антибиотиков может быть *бактерицидным*, под которым понимается полное разрушение клетки инфекционного агента, и *бактериостатическим*, то есть прекращение деления его клеток.

По механизму воздействия на микробную клетку антибиотики подразделяют на 6 отдельных классов:

✓ специфические ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов. β -лактамы антибиотики - цефалоспорины и пенициллины. Антибиотики группы ванкомицина;

✓ антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и функции клеточных мембран – полимиксины, полиены;

✓ антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне рибосом – хлорамфеникол, макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкомицин, фузидин, тетрациклины;

✓ ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК-полимеразы – рифамицины;

✓ ингибиторы синтеза РНК на уровне ДНК-матрицы, - актиномицины, антибиотики группы кислоты ауреоловой;

✓ ингибиторы синтеза ДНК на уровне ДНК-матрицы. - митомицин С, антрациклины, блеомицины.

В настоящее время существуют разные классификации антибиотиков. Классификация, предложенная В.П.Яковлевым и С.В.Яковлевым, предусматривает деление их на такие группы:

- ✓ β -лактамы;
- ✓ аминогликозиды;
- ✓ тетрациклины;
- ✓ макролиды и азалиды;
- ✓ линкомицины;
- ✓ средства группы левомицетина;
- ✓ полимиксины;
- ✓ антибиотики разных групп.

В российском Федеральном руководстве для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система,- М., 2004) антибиотики объединены в следующие группы:

✓ β -лактамы антибиотики (включающую 3 подгруппы: пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы);

- ✓ тетрациклины;
- ✓ аминогликозиды;
- ✓ макролиды;
- ✓ линкозамиды;
- ✓ гликопептиды;
- ✓ оксазолидиноны;

✓ другие антибиотики (хлорамфеникол, кислота фузидиевая. и фосфомидин).

Стрептомицин и рифампицин отнесены к группе противотуберкулезных средств.

В специальные группы современной классификации выделяют противогрибковые и противоопухолевые антибиотики.

Существует несколько энтеральных лекарственных форм антибиотиков: таблетки, сиропы, растворы, свечи, капли, аэрозоли, мази и линименты. Данные лекарственные формы имеют достоинства и недостатки (табл. 27).

Таблица 27 - Достоинства и недостатки различных лекарственных форм с антибиотиками.

Лекарственная форма	достоинства	недостатки
таблетки	- введение безболезненно; - не требуется усилий при применении (технически несложно)	- зависимость от моторики желудочно-кишечного тракта; - проблема точности дозировки
сиропы	- удобны в применении в детской практике	- зависимость от моторики желудочно-кишечного тракта; - проблема точности дозировки
растворы	- можно создать депо лекарственного средства (под кожу); - 100 % биодоступность (вводится внутривенно); - быстрое создание максимальной концентрации в крови	- болезненно; - техническая сложность введения
свечи и капли	- можно избежать системного воздействия на организм	- применяются для местного лечения
аэрозоли	- быстрое всасывание	- не все антибиотики можно превратить в аэрозоль
мази, линименты	- можно избежать системного воздействия на организм	- применяются для местного лечения

Согласно международной номенклатуре лекарственных средств, при характеристике каждого антибиотика вначале указывается его генерическое (непатентованное) название, входящее в национальные и международные фармакопеи, затем приводятся торговые (патентованные) названия, каждое из которых присвоено лекарственному средству изготовившей его фармацевтической фирмой.

Пенициллины: к этой группе относятся антибиотические субстанции природного происхождения, имеющие гетероциклическую структуру, а также их биологически активные аналоги, полученные синтетическим или биосинтетическим путем, либо в результате химических превращений природных пенициллинов, ампициллин и цефалоспорины.

Спектр активности пенициллинов достаточно широк. Они активны против стрептококков, стафилококков, гонококков, пневмококков, возбудителей дифтерии, спирохет.

Пенициллины обладают:

- ✓ бактерицидным действием;
- ✓ низкой токсичностью;
- ✓ хорошо распределяются в организме, выводятся через почки;
- ✓ имеют широкий диапазон дозировок;
- ✓ перекрестная аллергия между пенициллинами и частично - цефалоспорины.

Особенностью растворов пенициллина является:

- ✓ недостаточная их стабильность - не более 1 суток. Для увеличения срока годности реализуют отдельно бензилпенициллин в контейнерах для изготовления растворов по 125, 250, 500 тысяч ЕД, 1 и 1,5 млн ЕД и стерильную воду. Растворение ведут непосредственно перед применением;
- ✓ возможность развития смертельных аллергических реакций у пациентов с особой чувствительностью к пенициллинам. Поэтому лекарственные формы пенициллинов готовят в изолированных условиях, используя посуду, весы, ступки, предназначенные только для антибиотиков пенициллиновой природы.

Чаще всего раствор пенициллина используется для изготовления глазных капель. В фармации применяется мазь пенициллина на основе 40 % ланолина безводного и 60 % вазелина.

Особенностью изготовления средств с ампициллином является:

- ✓ необходимость пересчета навески с учетом безводной субстанции. Промышленность выпускает ампициллин в виде тригидрата;
- ✓ неустойчивость водного раствора, поэтому срок его годности ограничен.

Эритромицин и азитромицин относятся к группе макролидов. Они обладают бактериостатическим действием, сравнительно низкой токсичностью, преимущественной активностью против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки), высокой активностью против небактериальных возбудителей (микоплазмы, хламидии, спирохеты).

Азитромицин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, ряда грамположительных бактерий, бруцелл, риккетсий и некоторых простейших и грибов. Слабо или совсем не действует на большинство грамотрицательных бактерий, вирусов.

Недостатком эритромицина является быстрота появления резистентных форм микроорганизмов, кроме того, он практически нерастворим в воде, поэтому в виде растворов не применяется, а также на 90 % инактивируется в кислой среде желудочного сока. Поэтому порошки

для внутреннего применения неэффективны. Наиболее часто в фармации изготавливают:

- 1) свечи по 0,06 и 0,125 г;
- 2) мазь 10 000 ЕД/г;
- 3) контейнеры по 0,05 г; 0,1 г и 0,2 г в виде порошка.

Азитромицин - более эффективный антибиотик. При сочетанном применении азитромицина с другими антибиотиками и сульфаниламидами наблюдается усиление действия. Наиболее эффективен в форме порошка в капсулах.

Тербинафин (ламизил) - противогрибковое средство для приема внутрь и местного применения. Представляет собой аллиламин с широким спектром противогрибкового действия. В низких концентрациях ламизил оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых грибов и некоторых диморфных грибов.

Тербенафин специфически подавляет ранний этап биосинтеза стерина в клетке гриба. Ламизил действует за счет подавления скваленоксидазы в клеточной мембране гриба. Это приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба. В фармации применяют концентрированные растворы ламизила в сочетании с трандермальными пермиаторами: диметилсульфоксидом, мочевиной. Мази и порошки менее эффективны.

Тетрациклины объединяют несколько близких по химическому строению и биологическим свойствам антибиотиков. Они характеризуются общим спектром и механизмом антимикробного действия, полной перекрестной устойчивостью, близкими фармакологическими характеристиками. Общими свойствами тетрациклинов являются:

- ✓ бактериостатическое действие;
- ✓ широкий спектр активности.

Недостатком тетрациклинов является перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем средствам этой группы. Высокая частота нежелательных реакций существенно ограничивает применение в медицине. В настоящее время тетрациклины применяются в ветеринарии.

Тетрациклины активны в отношении стрептококков, пневмококков, возбудителей сибирской язвы, гонококков, бруцелл. Тетрациклины неактивны в отношении спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазмы, простейших.

В основе антибактериального действия тетрациклинов лежит подавление белкового синтеза. Торможение тетрациклинами синтеза белка обнаружено в опытах с мечеными аминокислотами. Оказалось, что антибиотики этой группы в бактериостатических концентрациях тормозят включение меченых аминокислот в белки. Тетрациклины связываются с ЗОБ-субъединицей бактериальной рибосомы, а местом непосредственного приложения их антибактериального эффекта является подавление энзимов, катализирующих связывание т-РНК с рибосомальными акцепторами.

При парентеральном применении тетрациклинов выявляются следующие преимущества:

- ✓ лучшее всасывание и уменьшение потерь, неизбежных в результате неполного всасывания этих антибиотиков при приеме внутрь;
- ✓ быстрое достижение высоких концентраций в крови.

В настоящее время в медицинской практике применяются 2 природных тетрациклина - тетрациклин и окситетрациклин; хлортетрациклин как более токсичный антибиотик из медицинской номенклатуры исключен.

Экстемпорально готовят порошки окситетрациклина по 0,1 г и мазь 1 % и 3 %. Большое количество средств изготавливают для ветеринарии.

Нистатин относится к группе противогрибковых антибиотиков. Он оказывает фунгистатическое, а при высоких концентрациях - фунгицидное действие, подавляя рост многочисленных патогенных и сапрофитных грибов. Наибольший интерес представляет высокая активность нистатина в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Нистатин замедляет их рост. Активность нистатина уменьшается в присутствии ионов магния, кальция, жирных кислот, глюкозы, мальтозы, лактозы и других соединений. Устойчивость к нистатину *in vitro* развивается медленно. Повышение устойчивости *Candida* в процессе лечения не выявляется.

Механизм действия антибиотика выяснен недостаточно. Имеются данные о том, что действие нистатина, как и других полиеновых антибиотиков, на грибы и некоторые простейшие связано с повреждением цитоплазматической мембраны и нарушением ее проницаемости, результатом чего является быстрая потеря клеткой низкомолекулярных водорастворимых веществ цитоплазмы.

Особенностью нистатина является его неустойчивость в кислой среде желудочного сока. Поэтому в виде порошков нистатин не применяется.

Экстемпорально готовят мазь с содержанием 100 000 ЕД нистатина в 1,0 г мазевой основы и суппозитории по 250 000 ЕД и 500 000 ЕД.

Левомицетин обладает широким антимикробным спектром. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микробов, риккетсий, спирохет, хламидий.

Антибактериальный эффект левомицетина удается повысить при сочетании с другими антибиотиками. При комбинации левомицетина с тетрациклином или эритромицином в большинстве случаев наблюдается суммирование эффекта.

Левомицетин характеризуется высокой избирательностью действия в отношении происходящих в клетке биохимических процессов. В концентрациях, соответствующих бактериостатическим, он подавляет белковый синтез в клетках чувствительных к нему микроорганизмов.

Синтез белка левомицетином подавляется как в размножающихся клетках, так и в стационарной культуре.

Антибиотик нарушает белковый синтез на стадии аминокислотного т-РНК на рибосомы.

Левомицетин стабилен при хранении. Недостатком является сильный горький вкус. Экстемпорально готовят порошки по 0,1 г; 0,25 г и 0,5 г средства; капсулы - по 0,1 г и 0,25 г. Свечи - по 0,1 г; 0,25 г и 0,5 г; мазь 1 %. В офтальмологии применяют капли на основе левомицетина.

Стрептомицины - это группа антибиотиков, образуемых актиномицетами вида *Streptomyces globisporus streptomycini*.

Стрептомицин - антибиотик с широким антибактериальным спектром действия. Активен в отношении не только размножающихся микробов, но и находящихся в стадии покоя. Условия для проявления антимикробного эффекта стрептомицина - активный метаболизм в бактериальной клетке. Он активно подавляет рост микробов в аэробных условиях.

Стрептомицин - антибиотик с бактерицидным типом антимикробного действия. Он подавляет размножение лишь внеклеточно расположенных возбудителей и малоактивен в отношении находящихся внутри клетки. Недостатком стрептомицина является высокая токсичность.

Стрептомицин, являясь органическим основанием, образует с кислотами ряд солей, хорошо растворимых в воде. Наиболее широкое применение в медицинской практике получил стрептомицина сульфат.

В аптеках готовят глазные капли, содержащие стрептомицина сульфат в изотоническом растворе натрия хлорида в концентрации 10 000-100 000 ЕД/мл. Применяют суспензию стрептомицина сульфата, которую готовят с применением рыбьего жира или касторового масла.

Реализуют контейнеры по 0,25 г; 0,5 г и 1,0 г стрептомицина сульфата для изготовления глазных капель.

Сложные прописи, содержащие антибиотики, требуют обязательной экспертизы совместимости, в том числе и со вспомогательными веществами.

Активность антибиотиков определяется *единицами действия* (ЕД), равными количеству субстанции, вызывающему определенное угнетение роста микробов. Пересчет ЕД в массу представлен в таблице 28.

Из-за быстрой инактивации антибиотиков, введенных в мазь в виде водного раствора, их растирают со стерильным вазелиновым маслом или стерильной основой, то есть вводят по типу суспензий.

Технологию мазей с антибиотиками можно рассмотреть на примере рецепта, в соответствии с которым

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100 000 ЕД

Vasellini,

Lanolini anhydrici aa 4,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa. Закладывать за нижнее веко 4 раза в день.

в асептических условиях в стерильную ступку помещают 0,06 г бензилпенициллина натриевой соли, растирают и смешивают с несколькими каплями стерильного вазелинового масла, вазелином и безводным ланолином, добавляя их частями. Мазь переносят в стерильный контейнер с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Глазная мазь».

Таблица 28 - Масса антибиотика, соответствующая 1 млн ЕД действия.

Наименование	Масса, г
Ампициллин	0,58
Бензилпенициллина калиевая соль	0,625
Бензилпенициллина натриевая соль	0,65
Бензилпенициллина новокаиновая соль	1,0
Доксициклин	1,15
Нистатин	0,25
Канамицин	1,23
Мономицин	1,0
Неомицина сульфат	1,564
Стрептомицина сульфат	1,25
Хлортетрациклин	1,0
Тетрациклин	1,0
Эритромицин	1,11

Технология порошков с антибиотиками сводится к изготовлению формы по правилам технологии изготовления сложных порошков, соблюдая условия асептики. Так, по рецепту

Rp.: Laevomycetini 0,25

Erythromycini 0,2

Norsulphasoli

Streptocidi ana 2,5

Dimedroli 0,05

Ephedrini hydrochloridi 0,05

Misce. Da. Signa. Вдувать в нос 3 раза в день.

в асептических условиях в стерильной ступке тщательно измельчают 2,5 г норсульфазола, перемешивают, отсыпают на капсулу, 2,5 г стрептоцида затирают с 13 каплями спирта этилового, добавляя в ступку 0,05 г эфедрина гидрохлорида и 0,05 г димедрола, затем 0,2 г эритромицина, 0,25 г левомицетина и 2,5 г норсульфазола с капсулы, измельчают, тщательно перемешивая. Просеивают через сито капроновое № 41. Изготовленный порошок помещают в стерильный широкогорлый контейнер с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте».

Технология суппозиторий с антибиотиками (эритромицин, стрептомицин, левомицетин, натриевая соль оксациллина и др.) преду-

смаатривает асептические условия изготовления по правилам технологии суппозиториев. Например, по рецепту

Rp.: Oxacyllini-natrii 0,1

Olei cacao 1,5

Misce ut fiat suppositoriae.

Da tales dosis N 20

Signa. По 1 свече 3 раза в день.

в асептических условиях в стерильной ступке растирают 2,0 г оксациллина натриевой соли, добавляют частями 30,0 г предварительно простерилизованного масла какао, смесь уминают до получения однородной массы. При недостаточной пластичности массы добавляют небольшое количество стерильного безводного ланолина. Готовят 20 суппозиториев и реализуют их стерильном широкогорлом контейнере с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте».

Лекарственные формы с антибиотиками **упаковывают** в предварительно простерилизованные упаковочные материалы или контейнеры, обеспечивающие стабильность при хранении.

Качество изготовленных глазных капель, суппозиториев, порошков, мазей с антибиотиками **оценивают** так же, как и других лекарственных форм, то есть проверяют документацию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, физические свойства (цвет, запах, отсутствие механических включений), однородность (суспензионные мази), отклонения в объеме (растворы) или массе (мази, суппозитории, порошки), проводят качественный и количественный анализы.

Технология лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни

Серьезная проблема медицины и фармации - отсутствие специальных лекарственных форм для детей, особенно для малышей до 1 года. Это объясняется тем, что для фирм-производителей клинические испытания лекарственных средств - очень дорогие и часто очень длительные. Прежде выход находили, производя порошки, капли, микстуры для маленьких пациентов в производственных аптеках. Однако число таких аптек в последние годы резко сократилось.

Лечение ребенка должно проводиться на самом оптимальном уровне с применением самых эффективных и безопасных в детском возрасте лекарственных средств. Поэтому чаще всего детям следует назначать проверенные годами лекарственные средства: настои и отвары из лекарственного растительного сырья, ароматные воды, активированный уголь - внутрь, фурацилин, лycopодий - наружно и тому подобные средства.

Наиболее целесообразно новорожденным и детям первого года жизни назначать средства, обладающие большой широтой терапевтического действия. Это антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового рядов, макролиды, нистатин, фузидин, фенobarбитал, викасол, диазепам.

Наиболее удобны для маленьких детей лекарственные формы в виде сиропов, капель или суспензий. Попадая в кишечник, жидкие лекарственные средства распространяются по большей площади слизистой оболочки и лучше всасываются. Но суспензии и лекарственные сиропы имеют недостаток - они довольно вкусные, малыши стремятся выпить их побольше. Поэтому все лекарственные средства, а особенно для детей, надо хранить в недоступных для них местах.

Капли, содержащие спирт этиловый, назначаются лишь детям, вышедшим из грудного возраста. Их требуется разводить в охлажденной кипяченой воде настолько, чтобы не чувствовался горький спиртовой вкус.

Свечи чаще используются в тех случаях, когда ребенок не может проглотить лекарственное средство и когда нужно, чтобы оно действовало немедленно.

Детский организм значительно отличается от взрослого, так как имеет ряд *анатомофизиологических особенностей*, которые вызывают отличия фармакокинетики и фармакодинамики многих лекарственных средств в организме новорожденных и требуют особой технологии изготовления детских лекарственных форм:

Во-первых, *всасывание лекарственных средств*, поступающих в организм ребенка. Внутримышечное и подкожное введение лекарственного средства может дать непредсказуемый результат из-за малой мышечной массы ребенка и недостаточности периферического кровообращения, что может привести к высоким и даже токсическим концентрациям лекарственных средств в организме. Наиболее опасными в таких ситуациях являются сердечные гликозиды, антибиотики, противосудорожные средства. Субстанции списков «А» и «Б» назначают малышам в крайнем случае и обязательно под наблюдением врача.

У младенцев более интенсивно, чем у взрослых протекает всасывание через кожу, так как толщина рогового слоя кожи мала и имеет повышенную гидратацию. В результате при применении лекарственного средства местного действия могут наблюдаться системные проявления.

Из всех путей введения новорожденным и детям до 1 года жизни меньше всего изменений наблюдают при ректальном назначении лекарственных средств.

Во-вторых, *оральное введение лекарственных средств* также непредсказуемо, так как у новорожденных отсутствует секреция желудочного сока, понижены активность ферментов, концентрация желчных кислот и другие факторы, определяющие скорость и полноту их всасывания. Пониженная активность пищеварительных ферментов и желчных

кислот уменьшает всасывание жирорастворимых лекарственных средств.

Особенности всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте у новорожденных и младенцев связаны с рядом факторов:

- ✓ рН желудочного сока в течение нескольких суток после рождения близко к нейтральному и очень медленно снижается; рН, характерное для взрослых, достигается после 2-го года жизни;

- ✓ нерегулярное и медленное опорожнение желудка в первые 6 месяцев жизни;

- ✓ низкая микробная обсемененность кишечника;

- ✓ высокая активность глюкуронидазы в кишечнике;

- ✓ низкая желчевыводящая функция.

В-третьих, *биотрансформация лекарственных средств замедлена*. В перинатальный период (28 неделя развития плода - 7 сутки жизни ребенка), когда недостаточно ферментов, недоразвиты многие системы, в том числе ЦНС, влияние лекарственных средств на организм ребенка особенно велико - они находятся в организме ребенка в неизменном виде. У детей до 4 лет активность ферментов печени, ускоряющих и облегчающих превращение лекарственных средств, более низкая, чем у взрослых, поэтому многие средства медленно разрушаются и долго циркулируют в организме. У новорожденных связывание с белками крови ослаблено, что приводит к высоким концентрациям свободного лекарственного средства в плазме крови. Так как именно несвязанное вещество оказывает действие, это может привести к усилению эффекта лекарственного средства или даже к проявлениям токсичности.

В-четвертых, у грудных детей *соотношение между объемом внеклеточной жидкости и массой тела* иное, чем у взрослых людей. Содержание воды в организме младенца составляет 74,7 %, взрослого - 58,5 %, суточный обмен внеклеточной жидкости - 5,6 и 14 % соответственно. Это способствует быстрому попаданию фармацевтической субстанции во внеклеточную жидкость и быстрому ее выведению.

В-пятых, *выведение лекарственных средств из организма ребенка замедлено*, так как имеется недостаточная функция печени и почек. Выведение лекарственных средств из организма происходит в основном почками. Почечная система у новорожденных развита недостаточно, ее функция достигает значений, характерных для взрослых, только к концу первого года жизни. Поэтому выведение лекарственных средств почками у грудных детей происходит медленнее, чем у детей постарше и у взрослых, что также учитывается при подборе дозы.

В-шестых, *воздействие лекарственного средства на организм практически не зависит от возраста пациента*. Поэтому специальных лекарственных средств для детей не существует. Реакция организма на одну и ту же дозу лекарственного средства у детей одинакового возраста и массы тоже может быть разной. Она зависит от индивидуальных, в

том числе, от генетических особенностей маленького пациента. Регулировать дозу следует на основании того, как ребенок переносит лекарственное средство. В случае плохой переносимости дозу снижают, при недостаточной эффективности - повышают.

Как правило, принадлежность пациента к особой возрастной группе требует изменения дозировки в сторону ее уменьшения. Поправка на каждый год жизни ребенка составляет примерно 1/20 дозы взрослого человека.

Особенное внимание необходимо уделять новорожденным и пациентам в возрасте до 1 года. Предъявляются жесткие требования и к самому лекарственному средству, его дозировке, его лекарственной форме.

Так как дозировка мала (1/20 дозы взрослого) детям чаще дают сиропы, эликсиры, растворы и тому подобные формы, которые легче дозировать, принимать и которые можно добавлять в пищу при кормлении ребенка (табл. 29).

Таблица 29 - Изменение дозы в зависимости от возраста.

Возраст	Часть взрослой дозы
до 6 мес	1/10
от 6 до 12 мес	1/8
от 1 до 2 лет	1/7
от 2 до 3 лет	1/6
от 3 до 4 лет	1/5
от 4 до 6 лет	1/4
от 6 до 8 лет	1/3
от 8 до 10 лет	1/2
от 10 до 14 лет	3/4
от 14 до 18 лет	1,0

В педиатрической практике при назначении различных лекарственных средств их принято дозировать на единицу массы, на 1 м² поверхности тела или на год жизни.

Рекомендуется рассчитывать дозы для детей с учетом возраста. Доза лекарственного средства для взрослого принимается за единицу, и ребенку дается определенная часть дозы взрослого.

Предлагается использовать множитель (дозис-фактор) для пересчета дозы для детей с учетом возраста на 1 кг массы тела взрослого. Эта методика учитывает индивидуальные отличия ребенка с учетом массы и поверхности тела и применима для расчета дозы у детей с избытком или недостатком массы тела (табл. 30)

Например, доза фармацевтической субстанции для взрослого 0,15 г; масса тела - 70 кг. Тогда доза субстанции на 1 кг его массы

$$0,15 : 70 = 0,0021 \text{ г.}$$

Для 6-летнего ребёнка «дозис-фактор» - 1,6; масса тела - 22 кг:

$$0,0021 \times 1,6 = 0,0034 \text{ (на 1 кг массы);}$$

$$0,0034 \times 22 = 0,0748 = 0,075 \text{ г.}$$

Таблица 30 - Дозис-фактор для детей разных возрастных групп.

Возраст, лет	Дозис - фактор
0-1	1, 8
1-6	1, 6
6-10	1, 4
10-12	1, 2
Взрослый	1, 0

Противопоказано применение в раннем возрасте следующих лекарственных средств: соли кислоты азотной, анестезин, сульфаниламидные средства (при неосторожном и длительном применении они могут обусловить метгемоглобинемию), левомицетин, тетрациклин, кофеин, кислота борная, мономицин, кавамицин, кислота налидиксовая, морфин.

Токсический эффект сульфаниламидов в раннем возрасте связан с тем, что они хорошо и полностью всасываются у недоношенных детей и значительно хуже - у детей других возрастных групп. Применение других представителей этой группы лекарственных средств у новорожденных сопровождается появлением токсических реакций со стороны костной ткани, крови и нарушениями метаболизма.

Назначают с *определенной осторожностью* следующие лекарственные средства: *атропин, аминазин, анальгин, эуфиллин, бутадйон, дигоксин, строфантин, гентамицин, линкомицин.*

При изготовлении детских лекарственных форм следует обращать особое внимание на стабильность лекарственных средств, особенно в виде раствора. Водные растворы следующих лекарственных средств не могут быть изготовлены, так как не стабильны:

- | | |
|------------------|----------------------|
| ✓ ацстазоламида, | ✓ ламатриджина |
| ✓ аллопуринола, | ✓ леводопы, |
| ✓ амиодарона, | ✓ левофлоксацина, |
| ✓ амлодипина, | ✓ мексилетрина, |
| ✓ азатиоприна, | ✓ нифедипина, |
| ✓ кофеина, | ✓ омепразола, |
| ✓ калгоприла, | ✓ пропилтиогурацила, |
| ✓ клоназепама, | ✓ пиразинамида, |
| ✓ клонидипина, | ✓ рифампицина, |
| ✓ даапсона, | ✓ спиронолактона, |
| ✓ эпалаприла, | ✓ топирамата, |
| ✓ индинавира, | ✓ урсодиола, |
| ✓ изразипина, | ✓ верапамила. |

Детский организм в силу незаконченного формирования очень чувствителен к микроорганизмам, которые могут находиться и в лекарственных средствах. Поэтому все лекарственные средства для новорожденных и детей в возрасте до 1 года готовят *в асептических условиях* в

массо-объемной концентрации *на воде очищенной или для инъекций, без добавления стабилизаторов и консервантов.*

Допускается фасовка растворов по 10-20 мл в контейнеры для одноразового применения. В порядке исключения разрешен максимальный объем раствора 200 мл. Растворы в контейнерах стерилизуют в паровых стерилизаторах при $120 \pm 2^\circ\text{C}$. Стерилизация текучим паром при 100°C допускается только при указании в действующих нормативных правовых актах. После стерилизации растворы в контейнерах, герметично укупоренных под обкатку, хранят от 5 до 30 дней в соответствии с установленным сроком годности (приложение 4). Вскрытые контейнеры с растворами используются немедленно и хранению не подлежат.

При изготовлении присыпок термостабильные фармацевтические субстанции стерилизуют в соответствии с требованиями в Государственной фармакопее. Например, ксероформ стерилизуют в контейнерах по 10,0 г в открытых биксах, затем в асептических условиях укупоривают стерильными пробками и хранят в течение 15 суток.

Оценку качества изготовленных глазных капель, суппозиториев, порошков, мазей производят так же, как и других лекарственных форм, то есть проверяют документацию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, физические свойства (цвет, запах, отсутствие механических включений), однородность (суспензионные мази), отклонения в объеме (растворы) или массе (мази, суппозитории, порошки), проводят качественный и количественный анализы.

Детские лекарственные формы упаковывают в предварительно простерилизованные упаковочные материалы или контейнеры, обеспечивающую стабильность при хранении. Для изготовления лекарственных средств для детей рекомендуется дополнительная их герметичная упаковка в термоусадочную пленку. Упаковка должна соответствовать следующим требованиям:

- ✓ надежно защищать лекарственное средство от возможного воздействия внешних факторов в процессе транспортировки и хранения независимо от диапазона колебаний свойств внешней среды - в течение периода годности;

- ✓ предотвращать возможность миграции лекарственного средства или его части в окружающую среду. Упаковка должна быть непроницаемой для помещенного в нее лекарственного средства, не должна протекать;

- ✓ соответствовать назначению, например, если это аэрозольный контейнер, он должен обеспечивать выброс необходимого количества лекарственного средства в данное время. Упаковка должна быть удобной и простой в обращении;

- ✓ материал упаковки должен быть химически неактивными, не должен взаимодействовать с содержимым, поглощать или выделять ка-

ких-либо соединений, подвергаться микробиологическому воздействию;

✓ небьющейся, способной выдерживать различные напряжения и удары в процессе транспортировки, являясь механической защитой содержимого от различных разрушающих воздействий;

✓ быть носителем научной, рекламной и эстетической информации. Большое эмоциональное воздействие на пациентов оказывают внешний вид упаковки, ее совершенство и чистота.

Упаковка для детских лекарственных форм должна быть привлекательной, чтобы не вызывать у малышей неприятных зрительных ощущений. Однако упаковка должна быть такой, чтобы ребенок самостоятельно не мог ее вскрыть. Детские лекарственные формы упаковывают в герметичные контейнеры, хранят в прохладном темном месте. Обязательна предупредительная надпись «Беречь от детей».

Проблемы совершенствования лекарственных форм для новорожденных и детей до 1 года, а также с антибиотиками связаны с коррекцией вкуса, запаха, внешнего вида и упаковки.

Для исправления вкуса, цвета и запаха в различных лекарственных средствах, особенно применяемых в детской практике, используют *корректирующие* вещества. Установлено, что эффективное терапевтическое средство, имеющее неприятный вкус, у детей оказывает во много раз меньший эффект или вообще не оказывает лечебного воздействия.

Все корректирующие вещества можно разделить на две группы: вещества, исправляющие вкус, запах и вещества, исправляющие цвет.

Учитывая сложное восприятие вкуса, трудно осуществить подбор корригентов для лекарственных средства, обладающих горьким, соленым, кислым вкусом или сложными их сочетаниями. Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости веществ, стабильности действующих ингредиентов и фармакологической активности. Известно, например, что сахарный сироп и некоторые фруктовые сиропы снижают резорбцию сульфаниламидов, антибиотиков из корригируемых ими форм.

При подборе корригирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса. Если все вкусовые ощущения разделяют на четыре основные группы (ощущения кислого, сладкого, горького, соленого), то лекарственные средства имеют более сложные сочетания ощущений (например, горько-соленый, сладко-кислый). Отсюда сложность в подборе корригентов для лекарственных средств. В качестве корригирующих веществ в настоящее время предложены к применению природные и синтетические вещества обычно в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Из сиропов особенно распространены сахарный, вишневый, малиновый, солодковый, из подслащивающих веществ - сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Поэтому наиболее перспективным является сорбит - заменитель сахарозы.

Образуя вязкие растворы, он также стабилизирует многие фармацевтические субстанции. Помимо указанных веществ, для исправления вкуса используют различные ВМС, макромолекулы которых как бы обволакивают молекулы действующих ингредиентов и вкусовые рецепторы языка. К ним относятся агар, альгинаты, пектины. Корректирующим действием обладают и эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

По эстетическим соображениям, а также с целью более благоприятного воздействия на психику детей, применяют красящие вещества. Учитывая бесполезность красящих веществ в развитии фармакологической реакции и опасность их для организма как нежелательных химических добавок, специалисты стараются ограничить сферу их применения в производстве лекарственных средств, по возможности обходясь естественными красителями. К ним относятся различные окрашенные сиропы (малиновый, вишневый), природные красители (каротин).

Технология глазных капель, примочек

Для инстиляции в глаз применяют водные и масляные растворы, тончайшие суспензии и эмульсии фармацевтических субстанций, дозируемые каплями. Их готовят в условиях асептики. В их состав не должны входить ингредиенты, обладающие кислотными или щелочными свойствами, эфирные масла. Чаще всего в аптеках изготавливают водные растворы фармацевтических субстанций для глазных капель, примочек, промываний, орошений слизистой глаза.

Глазные лекарственные формы - группа лекарственных форм, применяемая инстиляцией на слизистую оболочку глаза. Для изготовления глазных лекарственных форм необходимо учитывать анатомические, физиологические и биохимические особенности органа зрения, а также факторы, влияющие на терапевтическую активность этой группы лекарственных форм.

Работник аптеки обязан обратить внимание пациента на правильность применения глазных капель (рис. 40).



Рис. 40 - Правильное закапывание раствора в глаз.

Информация для потребителя

1. Вымойте руки.
2. Если контейнер капль прозрачен, проверьте раствор перед использованием (не изменилась ли окраска, не появился ли осадок).
3. Наклоните голову назад, направьте взгляд на потолок.
4. Оттяните вниз пальцем нижнее веко.
5. В полость, образующуюся за нижним веком, выпустите из пипетки или контейнера одну каплю раствора. Можете использовать зеркало или позвать кого-либо на помощь.

Важно, чтобы пипетка или наконечник контейнера должны находиться по возможности ближе к глазу, но не дотрагиваться до него.

6. Если возможно, держите веко открытым, не мигая, в течение 30 с.
7. Для увеличения эффективности инстиляции нажмите пальцем на внешний угол глаза, чтобы исключить моргание в течение 1 мин.
8. Плотно закройте контейнер.

Глазные лекарственные формы разделяют на 4 вида: капли; растворы; мази; пленки.

Глазные капли - жидкая лекарственная форма, предназначенная для инстиляции в глаз. Они представляют собой водные или масляные растворы фармацевтических субстанций, чаще всего антисептиков, анестетиков и композиций, снижающих внутриглазное давление.

Основным *недостатком* глазных капель является низкая биодоступность лекарственных средств в результате сложного механизма всасывания, неэффективного способа введения (каплями) и смыва лекарственного средства слезной жидкостью. Установлено, что только 1/10 дозы лекарственного средства проникает в глаз. Поэтому работник аптеки, реализующий пациенту глазные капли, обязан информировать его о правильном их применении. Капли глазные должны:

- ✓ изготавливаться в асептических условиях и быть стерильными;
- ✓ выдерживать испытания на механические включения;
- ✓ не должны обладать токсическим и раздражающим действием;
- ✓ быть комфортными при применении (изотоничны, изогидричны со слезной жидкостью);
- ✓ быть стабильными в условиях часто открываемой упаковки.

К глазным каплям *не предъявляется* требование апиrogenности. При таком способе применения пирогенные вещества не попадают в кровь. Поэтому глазные капли готовят *на воде очищенной*, а не на воде для инъекций.

Для стабилизации физико-химических, микробиологических и реологических свойств в состав капель вводят вспомогательные вещества: *консерванты, антиокислители, загустители, стабилизаторы, пролонгаторы*. Концентрация и объем (или масса) изотонирующих и стабилизирующих веществ, добавленных в глазные капли, должны быть указаны не только в паспортах письменного контроля, но и на рецептах.

Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляются в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи. *Технология изготовления глазных капель не отличается от изготовления капель для внутреннего употребления, но имеет некоторые особенности.* Особое внимание при изготовлении глазных лекарственных форм уделяется соблюдению принципов стерильности и изотоничности, которые в первую очередь обеспечивают безопасность воздействия лекарственных средств, постепенного растворения пленки в слезной жидкости, снижение кратности введений лекарственных средств (до 1-2 раз в сутки), повышение их терапевтической концентрации в тканях глаза, сокращение курса лечения в 2-3 раза, а также проведение лечения в таких условиях, когда другие способы использования лекарственных средств затруднены или невозможны.

Согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь, стерильность - необходимое требование для всех глазных лекарственных форм. *Стерильность* - отсутствие микробной контаминации лекарственной формы. Обсемененные лекарственные средства могут вызывать инфекцию глаза, которая может привести к потере зрения.

Глазные лекарственные формы готовят в асептических условиях аналогично инъекционным растворам. Соблюдение строгих правил асептики является одинаковым как для лекарственных форм, не подвергающихся, так и подвергающихся в дальнейшем стерилизации. Безусловно, роль асептики возрастает для тех форм, которые в дальнейшем не подлежат термической обработке (глазные лекарственные формы, содержащие термолабильные субстанции; эмульсии; суспензии). В этом случае соблюдение правил асептики является единственным способом обеспечения надлежащего качества глазных средств.

Тем не менее, асептические условия изготовления не дают гарантии полного предохранения лекарственной формы, в том числе и глазных капель, от микробного загрязнения. В связи с этим глазные формы подлежат стерилизации.

Для изготовления глазных капель используют стерильные растворители: воду очищенную, изотонические буферные растворы, масла и др. Стерильные растворы расфасовывают в стерильные контейнеры.

Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости фармацевтических субстанций в растворах к температурному воздействию. По режиму стерилизации глазные капли можно разделить на 3 группы:

✓ капли без добавления стабилизаторов, стерилизуемые 8-12 мин паром под давлением 1,1 атм и 120°C или 30 мин текучим паром. Данным способом стерилизуют растворы: атропина сульфата, кислоты борной, дикаина, калия йодида, кальция хлорида, натрия хлорида, кислоты никотиновой, пилокарпина гидрохлорида, прозерина, рибофлавина, сульфопиридазин-натрия, фурацилина, цинка сульфата,

эфедрина гидрохлорида, а также глазные капли, содержащие рибофлавин в комбинации с кислотой аскорбиновой и глюкозой и др.;

✓ капли с добавлением стабилизаторов, которые могут быть простерилизованы паром под давлением или текучим паром;

✓ капли, содержащие термолабильные субстанции, которые не могут стерилизоваться термическими методами. Проводят стерилизующее фильтрование через мембраны 0,22 мкм. По данной технологии изготавливают растворы: бензилпенициллина, стрептомицина сульфата, колларгола, протаргола, резорцина, адреналина гидрохлорида, цитраля и др.

Проверка стерильности глазных капель, изготавливаемых в аптеках, возлагается на бактериологические лаборатории территориальных центров гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ЦГЭ и ОЗ).

Глазные капли должны сохранять стерильность в условиях часто открываемой упаковки. Глазные капли независимо от условий стерилизации могут загрязняться микроорганизмами в процессе использования (многократного применения из одного контейнера). Для предотвращения микробной контаминации глазных капель в процессе применения предложено вводить в состав следующие **консерванты**:

- ✓ хлорбутанола гидрат (0,5 %),
- ✓ спирт бензиловый (0,9 %),
- ✓ сложные эфиры кислоты параоксисбензойной (нипагин и нипазол, 0,2 %),
- ✓ соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, 0,01 %),
- ✓ кислота сорбиновая (0,05-0,2 %) и др. (табл. 31).

Таблица 31 - Максимальная концентрация консервантов в офтальмологических растворах.

Наименование	Максимальная концентрация, %
Бензалкония хлорид	0,013
Бензгтония хлорид	0,01
Хлорбутанол	0,5
Фенилмеркурий ацетат	0,004
Фенилмеркурий нитрат	0,004
Тимеросал	0,01
Метилпарабен	0,2
Пропилпарабен	0,04

Консерванты не производят стерилизующее воздействие. Введение консервантов не гарантирует стерильность, а поддерживает устойчивый уровень микробного загрязнения в условиях часто открываемой упаковки.

Независимо от присутствия консервантов пациентам следует рекомендовать герметично закрывать контейнер после использования и кипятить пипетки.

Для офтальмологических растворов используют контейнеры-капельницы (рис. 41) и контейнеры из стеклянной трубки, которые закрывают пробками из резины и закатывают алюминиевыми колпачками. Контейнеры изготавливают из стеклянной трубки (дрота) марки НС, они предназначены для расфасовки и хранения лекарственных средств.



Рис. 41 - Контейнеры-капельницы из полиэтилена.

Пробки резиновые АБ предназначены для укупоривания контейнеров из.

Колпачки алюминиевые К-1. Они изготовлены из алюминиевой фольги толщиной 0,2 мм (рис. 42).



Рис. 42 - Контейнеры из стеклянной трубки (дрота) марки НС; пробки из резины марки АБ; колпачки алюминиевые К-1.

В процессе их производства обязательно проводят обезжиривание после штамповки и химическую обработку для очистки от машинного масла.

Для укупорки контейнеров используют пробки специальных сортов резины: ИР-21 (силиконовая), ИР-119, ИР-119А (бутиловый каучук). Новые резиновые пробки обрабатывают с целью удаления с их поверхности серы, цинка и других веществ в соответствии с инструкцией. Пробки, бывшие в употреблении, промывают водой очищенной и кипятят в ней 2 раза по 20 мин, стерилизуют при $120 \pm 2^\circ\text{C}$ 45 мин.

Контейнеры с растворами, укупоренные резиновыми пробками, контролируют на отсутствие механических включений. При обнаружении механических включений при первичном контроле раствора его пересифтуют.

После изготовления растворы подвергают химическому анализу, заключающемуся в определении подлинности (качественный анализ) и

количественного содержания фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственной формы (количественный анализ). При положительном результате контейнеры обкатывают металлическими колпачками. Закатанные контейнеры с растворами маркируют по алюминиевому колпачку, указывая наименование и номер серии.

Маркированные контейнеры помещают в автоклав и стерилизуют в соответствии с указаниями Государственной фармакопеи Республики Беларусь, учитывая объем раствора в контейнере. После стерилизации растворы анализируют на содержание механических включений. Забракованные контейнеры переработке не подлежат.

Отбракованные контейнеры направляют на полный анализ в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь или Фармакопейной статьи.

Отбирают пробу на анализ стерильности. В случае положительного результата маркируют и упаковывают в гофрокоробки.

Таким образом, *технология получения офтальмологических растворов* (рис. 43) практически не отличается от технологии получения инъекционных растворов за исключением того, что рекомендуется пользоваться концентрированными растворами.

Отсутствие механических примесей в каплях достигается фильтрованием. Используют бумажные фильтры, стеклянные №3 и №4. В настоящее время широко применяют мембранную фильтрацию (мембранные фильтры с максимальным диаметром пор 0,3 мкм), которые позволяют не только освобождать растворы от механических включений, но и одновременно проводить фильтрующую стерилизацию (особенно для термолабильных субстанций). Фильтрование проводят в предварительно сполоснутый профильтрованной водой контейнер.

Глазные капли изготавливают в небольших объемах 5-10 мл. Чтобы обеспечить сохранность действующих веществ и объема лекарственной формы, применяют так называемый метод «двойного цилиндра». Различают три случая:

- ✓ субстанция легко растворима в воде, ее прописано менее 3 %: отмеривают растворитель, делят его на две части. В одной растворяют субстанцию, фильтруют полученный раствор через предварительно промытый водой очищенный фильтр в контейнер для реализации. Затем через этот же фильтр пропускают оставшееся количество растворителя.

- ✓ субстанция легко растворима в воде, но ее прописано более 3 %: отличие состоит в том, что фильтрование раствора осуществляют не в контейнер для реализации, а в мерный цилиндр. Сначала через фильтр пропускают раствор, затем чистый растворитель, последние порции - по каплям.

- ✓ субстанция растворима во всем прописанном объеме растворителя: в этом случае раствор фильтруют через сухой фильтр в мерный цилиндр, а затем через фильтр пропускают некоторое количество чистого растворителя, который вытесняет раствор с фильтра.

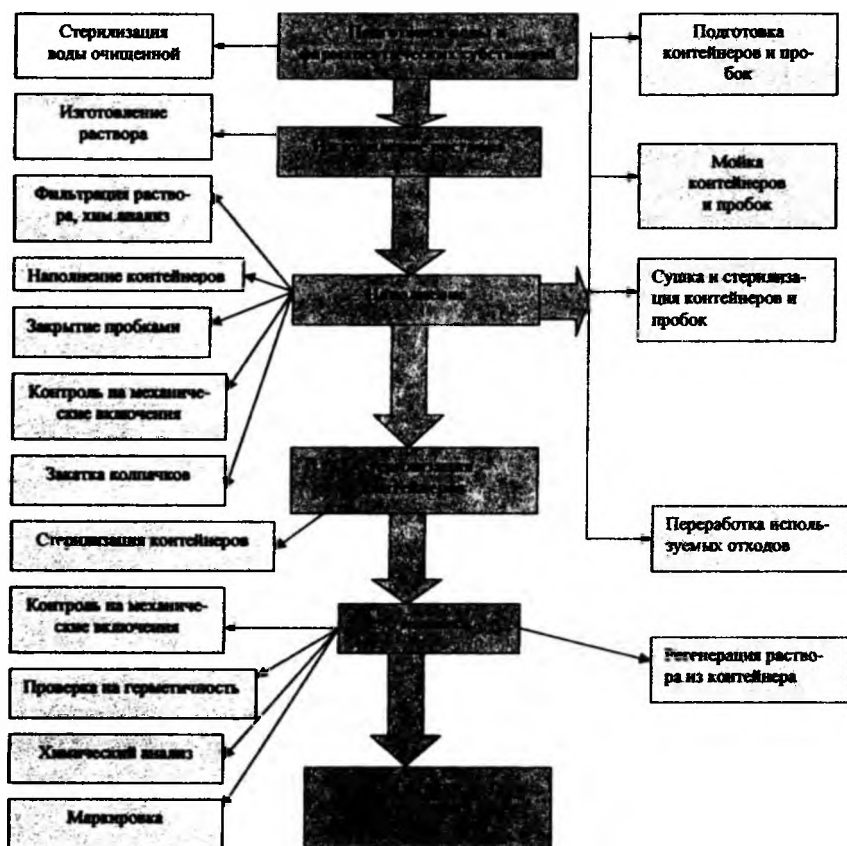


Рис. 43 - Типовая схема получения офтальмологических растворов.

В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю на отсутствие механических включений.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При этом просматривается каждый контейнер с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют.

Вторичному контролю подлежат также 100 % контейнеров с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой.

Проверка качества внутриаптечной заготовки осуществляется просмотром 30 контейнеров на отсутствие механических включений.

Время контроля соответственно составляет: от 2 до 5 контейнеров вместимостью 5-50 мл - 8-10 с.

Комфортность применения глазных капель - один из биофармацевтических факторов, определяющий отсутствие неприятных ощущений при инстилляции лекарственного средства. Достигается изотонированием глазных капель или регулированием рН до уровня рН слезной жидкости.

Изотонирование проводят введением в состав раствора расчетного количества натрия хлорида.

Глазные капли не вызывают неприятные ощущения, если их осмотическое давление соответствует осмотическому давлению натрия хлорида в концентрации от 0,7 до 1,1 % раствора. Применение растворов со значением осмотического давления, выходящим за указанные пределы, приводит к жжению и раздражению слизистой оболочки глаза (табл. 32).

Таблица 32 - Составы изо-, гипер- и гипотонических глазных капель.

Пропись	Эквивалентная концентрация хлорида натрия, %	Количество хлорида натрия, необходимое для изотонирования, г
Изотонические глазные капли		
1. <i>Riboflavinum</i> 0,002 <i>Solutio Kalii Iodidi</i> 3 % 10 ml	1,5 (0,35 × 0,3 × 10)	-
2. <i>Solutio Zinci sulfatis</i> 0,25 % 10 ml <i>Acidum boricum</i> 0,2	1,6 (0,53 × 0,2 × 10)	
Гипертонические глазные капли		
3. <i>Solutio Sulfacyli-natrii</i> 30 % 10 ml	6,9 (0,23 × 3 × 10)	-
4. <i>Kalium iodidum</i> 0,3 <i>Solutio acidi borici</i> 2 % 10 ml	2,1 (0,35 × 0,3 × 10 + 0,53 × 0,2 × 10)	
Гипотонические глазные капли		
5. <i>Solutio Pilocarpini hydrochloridi</i> 1 % 10ml <i>Riboflavinum</i> 0,002	0,22 (0,22 × 0,1 × 10)	0,068 (0,09-0,022)
6. <i>Acidum ascorbinicum</i> 0,02 <i>Solutio Glucosi</i> 2 % 10 ml	0,36 (0,26 × 0,2 × 10)	0,054 (0,09-0,036)

Иногда врачи специально выписывают гипертонические глазные капли. Действие лекарственных средств в этом случае, особенно анти-микробное, наступает значительно быстрее.

Очень часто глазные капли оказываются гипотоническими, их осмотическое давление необходимо «доводить» до осмотического давления слезной жидкости. То есть, чтобы глазные капли не вызывали дискомфорта, они должны быть изотоничны и изогидричны слезной жидкости. Требование изотоничности является *фармакопейным*. При поступлении в аптеку рецепта на глазные капли они обязательно

проверяются на изотоничность. В качестве изотонического агента чаще всего используют натрия хлорид. Например, по рецепту

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 1% - 10 ml

Da. Signa. По 1 капле 2 раза в день в оба глаза.

1 % – 100

x – 10

x = 0,1 г

прописано 0,1 г атропина сульфата. Его изотонический эквивалент по натрия хлориду 0,1.

1,0 г атропина сульфата эквивалентен 0,1 г натрия хлорида

0,1 г – x

x = 0,01

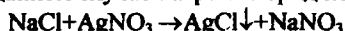
Если бы обеспечивать изотоничность раствора натрия хлоридом, его необходимо было бы взять 0,09. Но мы вводим в раствор атропина сульфат в количестве, эквивалентном 0,01 г натрия хлорида. Поэтому натрия хлорида необходимо взять $0,09 - 0,01 = 0,08$ г. В 5 мл воды очищенной растворяют 0,1 г атропина сульфата и 0,08 натрия хлорида. Фильтруют через предварительно промытый водой очищенной фильтр, через него же пропускают оставшиеся 5 мл растворителя, стерилизуют.

Если же натрия хлорид использовать невозможно, то применяют натрия сульфат или натрия нитрат. В соответствии с рецептом

Rp.: Sol. Argenti nitratis 1% - 10 ml

Da. Signa. По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.

изотонический эквивалент серебра нитрата по натрия хлориду 0,33. 0,1 г серебра нитрата будет создавать такое же осмотическое давление, как 0,033 г натрия хлорида. Натрия хлорида следовало бы взять $0,09 - 0,033 = 0,057$ г. Однако в данном случае натрия хлорид использовать нельзя:



Необходимо воспользоваться принципом одноименности ионов и взять натрия нитрат. Его изотонический эквивалент 0,66. Количество натрия нитрата можно рассчитать следующим образом:

1,0 – 0,66

x – 0,05

x = 0,086

В отличие от изотоничности, требование изогидричности не является фармакопейным.

Значение pH не проверяется для глазных капель при поступлении рецепта в аптеку. Однако всегда учитывается авторами при разработке или совершенствовании прописи. В норме pH слезной жидкости составляет 7,4. Относительно комфортными являются глазные капли при значении pH от 4,5 до 9,0 (табл. 33).

Для регулирования значения pH применяют буферные растворы, которые вводят в состав глазных капель при изготовлении их в аптеке только по специальному указанию врача (табл. 34).

Например, может использоваться борно-ацетатный буфер, состоящий из 2 % раствора натрия ацетата и 1 % раствора кислоты борной. Иногда применяют глазные капли, pH которых менее 4,5 (кислота аскорбиновая) или более 9,0 (раствор натрия сульфацила 30 %

без добавления стабилизатора). Применение кислоты хлористоводородной или щелочи нецелесообразно, хотя часто используется.

Таблица 33 - Рекомендуемые значения pH глазных капель.

Глазные капли	pH	Состав буферного растворителя	
		2 % раствор натрия ацетата	1 % раствор кислоты борной
Адреналина соли Дикаин Кокаина гидрохлорид Новокаин	5,5	0,25 мл+	9,75 мл
Физостигмина салцилат Этилморфина гидрохлорид Резорцин	6,0	1,0 мл+	9,0 мл
Атропина сульфат Цинка сульфат	6,3	2,0 мл+	8,0 мл
Гоматропина гидробромид Скополамина гидробромид Эфедрина гидрохлорид	6,5	3,0 мл+	

Таблица 34 - Состав фосфатного буферного раствора.

мл 0,0667 М NaH_2PO_4	мл 0,0667 М NaH_2PO_4	pH	Изотонический эквивалент по NaCl (г/100 мл)
90	10	5,9	0,52
80	20	6,2	0,51
70	30	6,5	0,50
60	40	6,6	0,49
50	50	6,8	0,48
40	60	7,0	0,46
30	70	7,2	0,45
20	80	7,4	0,44
10	90	7,7	0,43
5	95	8,0	0,42

Химическая стабильность глазных капель достигается за счет регулирования pH или введения антиокислителей.

Как и при изготовлении инъекционных растворов, при изготовлении глазных капель стабилизации подлежат одни и те же группы субстанций. Во-первых, когда субстанции подвергаются гидролизу, чаще всего растворы стабилизируют путем регулирования pH. Достигается не только химическая стабильность, но и комфортность, а для некоторых субстанций - повышение активности. Применяют буферы:

✓ боратный (1,9 % раствор кислоты борной и 2,68 % раствор натрия тетрабората);

- ✓ боратно-ацетатный (1,9 % раствор кислоты борной и 1,5 % раствор натрия ацетата);
- ✓ боратно-пропионатный (1,9 % кислоты борной и 2 % раствор натрия пропионата);
- ✓ фосфатный (2,55 % раствор натрия дигидрофосфата и 1,85 % раствор натрия гидрофосфата)

Во-вторых, когда используют легкоокисляющиеся субстанции, тогда их растворы стабилизируют добавлением антиоксидантов - натрия сульфат, натрия тиосульфат, окисляющиеся быстрее, чем основные ингредиенты, а также кислоту этилендиаминтетрауксусную, эдетат натрия (трилон Б), связывающие ионы металлов с переменной валентностью и тем самым выводящие их из реакции катализа (табл. 35, 36).

Таблица 35 - Разрешенные концентрации антиоксидантов.

Антиоксидант	Максимальная концентрация, %
ЭДТА или Трилон Б	0,1
Натрия сульфат	0,1
Натрия тиосульфат	0,1
Твюмочевина	од

Таблица 36 - Пролонгирование действия глазных капель.

Загуститель	Максимальная концентрация
Гидроксиметилцеллюлоза	0,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0
Метилцеллюлоза	2,0
Спирт поливиниловый	1,4
Поливинилпирролидон	1,7

Примером изготовления глазных капель со стабилизатором являются глазные капли натрия сульфацила. Известно несколько способов стабилизации. Так, по рецепту

Rp.: Sulfacili-natrii 30 % - 10 ml

Natrii metabisulfitis 0,005

Sol. Natrii hydroxydi 0,001

Da. Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Изготовленные капли стерилизуют при 100°C - 30 мин. Срок годности 18 месяцев при укупоривании под обкатку.

В настоящее время чаще всего применяют другой способ стабилизации ранее используемый в заводском производстве. В соответствии с рецептом

Rp.: Sol. Sulfacili-natrii 10 % (20 %) - 10 ml

Natrii thiosulfatis 0,015

Acidi hydrochlorici 0,035 ml

Da. Signa. По 2 капли в оба глаза 2 раза в день.

pH раствора 7,5-8,5. Капли стерилизуют при $t=120^{\circ}\text{C}$ 8 мин. Укупоривают под обкатку. Срок хранения 1 месяц. Раствор применяется для лечения воспалительных заболеваний глаз, а также для профилактики гонобленореи новорожденных детей.

Недостатком глазных капель является короткий период терапевтического действия. Это обуславливает необходимость их частой инстилляций, что неудобно для пациентов и медицинского персонала, а также представляет опасность для глаза. Например, максимум гипотензивного эффекта водного раствора пилокарпина гидрохлорида у пациентов с глаукомой наблюдается только в течение 2 ч, поэтому инстилляцию глазных капель приходится проводить до 6 раз в сутки. В данном случае наблюдаются резкие колебания внутриглазного давления. Частые же инстилляций водного раствора смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, и тем самым создают условия для возникновения инфекционного процесса.

Пролонгирование позволяет сократить частоту инстилляций глазных капель и одновременно увеличить время контакта с тканями глаза. Пролонгирование достигается за счет:

- ✓ включения в состав глазных капель вязких растворителей, которые замедляют быстрое вымывание фармацевтических субстанций из конъюнктивального мешка. Вязкость определяет скорость стекания раствора фармацевтической субстанции по слизистой оболочке глаза. Чем выше вязкость раствора, тем дольше задерживается раствор, тем выше биодоступность. В качестве подобных компонентов глазных капель используют масла (рафинированное подсолнечное, персиковое или абрикосовое, рыбий жир);

- ✓ повышения вязкости растворов путем введения синтетических загустителей. Природные загустители уменьшают микробиологическую стабильность лекарственного средства, поэтому не применяются;

- ✓ замены глазных капель другими лекарственными формами (глазными пленками из биорастворимого полимера с фармацевтическими субстанциями).

На точность концентрации фармацевтических субстанций в глазных каплях влияет точность их взвешивания, особенно в том случае, когда их количество менее 0,05 г. Выход из этого положения - использование концентрированных растворов. Требования к изготовлению, фасовке, укупорке и хранению *концентрированных растворов* аналогичны требованиям к глазным каплям.

Для изготовления глазных капель используют:

- ✓ 0,02 % раствор рибофлавина,
- ✓ 4 % раствор кислоты борной,
- ✓ 2 % раствор цинка сульфата,
- ✓ 2, 10 % раствор кислоты аскорбиновой,
- ✓ комбинированные растворы, состоящие из 2 лекарственных средств.

При изготовлении глазных капель используется приспособление для обжима алюминиевых колпачков ПОК-1 (рис. 44).

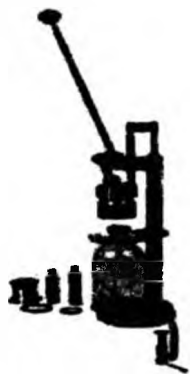


Рис. 44 - Приспособления ПОК-1.

Предназначено для укупорки контейнеров с кровезаменителями и инфузионными растворами, а также контейнеров из дрота диаметром 20 мм любой емкости.

Принцип работы приспособления заключается в применении ручного привода. Обжим колпачка осуществляется при перемещении обжимной насадки в вертикальной плоскости вниз; насадка захватывает горловину контейнера и производит обжим посредством сжатия тороидальной пружины.

Основные особенности и преимущества:

- ✓ компактное, переносное приспособление настольного типа;
- ✓ малая масса (не более 5 кг);
- ✓ возможность быстрой смены обжимных головок и подставок;

простота перенастройки на различные типы стеклянных контейнеров.

Полуавтомат закаточный ПЗР-М предназначен для укупоривания любого типа контейнеров с гладким и винтовым горлом емкостью от 10 до 500 мл алюминиевыми колпачками К-1, К-2, К-3, К-4, К-5 для аптечного изготовления и фармацевтического производства. Соответствует требованиям GMP к фармацевтическому оборудованию. Производительность - до 1300 контейнеров/ч.

Установка перекачивания и порционного розлива лекарственных средств «Контур-П4» предназначена для фильтрования, перекачивания и порционного розлива жидких лекарственных средств дозами, кратными 5 мл.

Используется для любых жидкостей, допускающих длительный контакт с силиконовой резиной. С ее помощью разливают лекарственные средства, биологические и другие жидкости в контейнеры емкостью от 10 до 400 мл. Ее жидкостный тракт легко промывается и стерилизуется.

Принцип работы: жидкая субстанция, подлежащая розливу, фильтруется на входе перистальтического насоса-дозатора, который через перистальтический силиконовый шланг и переносную разливочную головку подает жидкость дозой 5 мл в наполняе-
220В
-тейнер.

Глазные капли *реализуют* в специальных контейнерах-капельницах или небольших контейнерах (по типу пенициллиновых) и укупоривают корковыми, стеклянными, полиэтиленовыми или резино-

выми пробками. Резиновые пробки обкатывают металлическими колпачками.

Упаковка должна обеспечивать стабильность и стерильность лекарственного средства при хранении и транспортировке, иметь, как правило, устройство для закапывания.

Хранят в прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях.

Глазные растворы применяются в виде примочек, ирригационных растворов (для орошения в офтальмохирургии), растворов для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз.

Способы обеспечения качества глазных растворов в основном такие же, как и глазных капель - они должны быть стерильны, стабильны, не содержать механических включений. Примочки и ирригационные растворы должны быть изотоничны, и это имеет более важное значение, чем при изготовлении капель. Чаще всего глазными примочками назначают растворы: фурацилина, натрия гидрокарбоната, кислоты борной, этакридина лактата.

Глазные примочки - стерильные водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаза, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глаз.

Глазные примочки могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения необходимого осмотического давления, вязкости, создания или стабилизации необходимого значения pH. Эти вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на действие лекарственного средства и не оказывать нежелательного местного раздражения.

Примочки наносятся на глаз в виде марлевых или ватных тампонов, пропитанных раствором фармацевтической субстанции. Раствор наливают в блюдце, и пациент, наклонив голову, промывает края век тампоном. Каждые 2-3 мин раствор рекомендуется менять. Примочки рассчитаны на более длительное соприкосновение раствора фармацевтической субстанции с глазным яблоком. В связи с этим их обычно подогревают. Для промывания глаз используют специальные глазные ванночки, имеющие по краю форму глазницы. Требования к глазным примочкам те же, что и к глазным каплям.

В офтальмологической практике применяют также суспензии и эмульсии. Их готовят в заводских условиях, в аптеках только разводят водой. Суспензии получают дисперсионным способом, в основном стероидных гормонов - преднизолона, гидрокартизона. Примером эмульсии является эмульсия пилокарпина.

Глазные пленки (ГЛП) представляют собой маленькие твердые пластинки овальной формы длиной 9 мм, шириной 4,5 мм, толщиной 0,35 мм. ГЛП позволяют осуществлять точное, контролируемое дозирование лекарственных средств, обеспечить пролонгирование их действия.

Пути совершенствования технологии глазных капель сводятся к двум основным аспектам:

✓ следует признать, что изготовление глазных капель по индивидуальным рецептам нельзя считать оптимальным вариантом. Рациональнее перевести их на внутриаптечную заготовку. Это позволит проводить их посерийный анализ, стерилизацию, избежать необходимости фильтровать малые количества жидкости и значительно сократить сроки изготовления;

✓ широкое использование концентрированных растворов для изготовления глазных капель. Концентрированные растворы готовят в асептических условиях, фильтруют, стерилизуют. Процесс изготовления глазных капель сводится к отмериванию и смешиванию концентрированных растворов. Перечень изготавливаемых в аптеке растворов зависит от ее рецептуры.

Технология глазных мазей и мазей с антибиотиками

Кроме растворов и тонких суспензий, в виде глазных лекарственных форм используются мази, которые применяют путем закладывания за веко. Состав мазей разнообразен. Часто встречаются глазные мази с антибиотиками, сульфаниламидами.

Цель применения может быть различной: дезинфекция, обезболивание, расширение или сужение зрачка, понижение внутриглазного давления.

Глазные мази обладают свойством задержки лекарственного средства в конъюнктиве глаза дольше, чем суспензии и растворы. Большинство мазей после введения временно ухудшают зрение, так как они являются вязкими и не смываются слезной жидкостью. Поэтому глазные мази рекомендуют использовать на ночь.

Глазные мази - это мягкая лекарственная форма, способная при нанесении на конъюнктиву глаза образовывать ровную сплошную пленку. На глазные мази распространяются общие требования, предъявляемые к мазям: равномерное распределение субстанций в основе, индифферентность и устойчивость основы. Кроме того, к ним предъявляется ряд дополнительных требований, учитывающих специфику органа, для лечения которого они предназначены. Это следующие требования:

✓ глазные мази должны быть изготовлены при строжайшем соблюдении асептики;

✓ мазевая основа должна быть стерильной, нейтральной, легко и равномерно распределять по слизистой оболочке вводимые субстанции, не должна содержать посторонних включений и примесей;

✓ рН мази должна соответствовать рН слезной жидкости. Если это требование не соблюдается, возникает сильное слезотечение, и глазная мазь быстро вымывается;

✓ субстанции, нерастворимые в слезной жидкости, должны быть измельчены до наименьчайших частиц, чтобы обеспечить сохранность слизистой оболочки и отсутствие дискомфорта при нанесении мази;

✓ размер частиц фармацевтических субстанций должен быть минимальным, чтобы предотвратить раздражение глаза. Рекомендуется измельчение до размера частиц менее 10 мкм.

Для глазных мазей в качестве основы широко используют вазелин из-за отсутствия раздражающих свойств, стойкости и химической неактивности. Но вазелин ввиду гидрофобности плохо смешивается со слезной жидкостью, омывающей роговицу глаза, и как основа для глазных мазей неудобен.

Государственная Фармакопея Республики Беларусь предусматривает в качестве основы смесь, состоящую из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина (сорт «для глазных мазей»). При отсутствии вазелина такого сорта обычный вазелин очищают следующим образом: вазелин расплавляют в эмалированном сосуде и добавляют 1-2 % активированного угля. Температуру смеси повышают до 150°C и продолжают нагревание в течение 1-2 ч. Происходит удаление летучих примесей и адсорбция красящих и посторонних органических веществ. Горячий вазелин фильтруют через бумажный фильтр и разливают в стерильные контейнеры. После химического анализа на отсутствие органических примесей и нейтрализации вазелин применяют в качестве основы.

Чтобы определить в вазелине отсутствие восстанавливающих веществ, применяют следующую методику: смесь из 1 г вазелина, 5 мл воды очищенной, 2 мл разведенной кислоты серной и 0,1 мл 0,1 н раствора калия перманганата нагревают при взбалтывании в течение 5 мин на кипящей водяной бане. В водном слое должна сохраниться розовая окраска.

Основу для глазных мазей получают путем сплавления ланолина безводного и вазелина сорта «для глазных мазей» в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. Расплавленную основу процеживают через несколько слоев марли, фасуют в сухие простерилизованные стеклянные контейнеры, обвязывают пергаментной бумагой и стерилизуют в воздушном стерилизаторе при температуре 180°C в течение 30-40 мин или при температуре 200°C в течение 15-20 мин в зависимости от объема мази.

Глазные мази готовят, как и дерматологические мази, но с соблюдением условий асептики. Все вспомогательные материалы, мазевую основу, фармацевтические субстанции, выдерживающие действие высокой температуры, контейнеры стерилизуют. Фармацевтические субстанции вводят в основу по общим правилам. Все

водорастворимые компоненты (соли алкалоидов, азотистых оснований, протаргол, а также цинка сульфат, резорцин) предварительно растворяют в стерильной воде очищенной.

Исключениями из этого правила является натрия гидрокарбонат и натрия тетраборат в составе глазной щелочной мази при заготовке ее в запас. По рецепту

*Rp.: Natrii tetraboratis 1,0
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Aquae purificatae 10 ml
Lanolini anhydrici 10,0
Vaselini ad 100,0*

Da. Signa. Глазная щелочная мазь.

если мазь готовится на непродолжительный срок, натрия тетраборат и натрия гидрокарбонат предварительно растворяют в воде и затем эмульгируют сплавом вазелина с ланолином безводным. Если мазь готовится на длительный срок, то соли вводят суспензионно, а воду добавляют к мази непосредственно перед реализацией. Иначе при хранении, вследствие испарения воды, соли могут выкристаллизоваться в виде острых кристаллов, ранищих слизистую оболочку.

При изготовлении глазных суспензионных мазей особое внимание обращают на степень дисперсности субстанций. Нерастворимые или труднорастворимые субстанции (ксероформ) вводят в виде мельчайших порошков после тщательного растирания их со вспомогательной жидкостью (родственной основе и фармацевтической субстанции), взятой в половинном количестве от массы твердой фазы.

Особое внимание уделяют изготовлению мазей, содержащих субстанции, способные вызывать ожоги (цинка сульфат, протаргол). Их вводят в глазные мази, только предварительно растворив в воде, исключая попадание кристаллов на слизистую оболочку глаза. В соответствии с рецептом,

Rp.: Unguenti Zinci sulfatis 0,5 % - 10,0

Da. Signa. Глазная мазь. За веко правого глаза 2 раза в день.

в асептических условиях в стерильной ступке растворяют 0,05 г цинка сульфата в нескольких каплях стерильной воды очищенной (в отличие от дерматологических мазей, с этой же фармацевтической субстанцией), добавляют 10 г стерильной основы для глазных мазей, тщательно перемешивают. Мазь переносят в простерилизованный стеклянный контейнер, который укупоривают навинчиваемой пластмассовой крышкой с простерилизованной прокладкой, оформляют этикеткой розового цвета «Глазная мазь».

При изготовлении глазных мазей, так же как и глазных капель, целесообразно добавление консервантов. С этой целью предложены бензалкония хлорид 1:1000, смесь нипагина и нипазола в соотношении нипагина 0,12 % и нипазола 0,02 %, кислота сорбиновая (0,1-0,2 %) и другие консерванты, разрешенные к медицинскому применению.

Мази с антибиотиками готовят по правилам технологии мазей в асептических условиях. При отсутствии указаний врача в качестве основы используют сплав 60 частей вазелина и 40 частей ланолина безводного. Глазные мази с антибиотиками готовят на основе для глазных мазей. Мази с бензилпенициллином применяют в глазной практике и дерматологии. Мази готовят из расчета 10 000 ЕД в 1 г. В аптечных условиях следует готовить мази с солями бензилпенициллина только тритурационного типа, то есть вводить бензилпенициллин в основу в нерастворенном виде, так как в водном растворе пенициллин быстро инактивируется.

Реализуют глазные мази и мази с антибиотиками в простерилизованных контейнерах, обязательно с крышкой. Контейнеры, закрытые бумажными колпачками, не обеспечивают стерильности мази. Более гигиенической формой реализации глазных мазей являются простерилизованные тубы. Сроки годности глазных мазей - 10 дней. Сроки годности глазной мази с пенициллином - 10 дней, глазной мази с пилокарпином 1 % и 2 % и тиаминном 0,5 % и 1 % - 1 месяц при хранении в условиях холодильника.

Работник аптеки обязан обратить внимание пациента на правильность применения глазной мази.

Информация для пациента (рис. 45).



Рис. 45 - Правильное закладывание глазной мази.

1. Вымойте руки.
2. Несколько минут подержите тубу с мазью в руке для расплавления основы.
3. Стоя перед зеркалом, направьте взгляд вверх, а нижнее веко оттяните слегка вниз.
4. Аккуратно заложите за край века небольшое количество мази (приблизительно 0,5-1,0 см).
5. Важно быть очень осторожным при применении мази. Не позволяйте наконечнику тубы касаться века, глазного яблока, пальца или любой поверхности.
6. Закройте глаз и, медленно вращая глазным яблоком, распределите мазь. Вы можете моргнуть несколько раз, чтобы мазь равномерно распределилась.
7. Закройте крышку тубы.



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Создание асептических условий в аптеках.
2. Стерильные лекарственные формы. Особенности инъекционного и инфузионного введения лекарственных средств в организм.
3. Технология растворов для инъекций.
4. Пирогенные вещества. Характеристика. Методы определения. Депирогенизация.
4. Дисперсионные среды, используемые в технологии инъекционных растворов. Требования Государственной фармакопеи Республики Беларусь к воде для инъекций.
5. Фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для изготовления стерильных растворов.
6. Фильтрация инъекционных и инфузионных растворов.
7. Стабилизация инъекционных растворов.
8. Оценка качества, оформления и хранения лекарственных средств для инъекций.
9. Технология изотонических и физиологических растворов.
10. Расчет изотонических концентраций на основании законов Вант-Гоффа и Рауля, уравнения Менделеева-Клапейрона и эквивалентов по натрия хлориду.
11. Технология инъекционных растворов из термолабильных субстанций, суспензий и эмульсий для инъекций.
12. Технология лекарственных форм с антибиотиками.
13. Технология лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни.
14. Технология глазных капель, примочек.
15. Технология глазных мазей и мазей с антибиотиками.

РАЗДЕЛ 9. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ



В последнее десятилетие арсенал лекарственных средств пополнился значительным количеством синтетических фармацевтических субстанций: антибиотиков, витаминов, ферментов, гормонов и др. Причем, многие из указанных субстанций применяются в медицинской практике в самых разнообразных сочетаниях. Однако в фармацевтической практике встречаются прописи с необоснованным сочетанием фармацевтических субстанций, то есть без должного учета физико-химических свойств ингредиентов, их физиологического действия и, главным образом, без учета возможного взаимодействия между компонентами как в момент изготовления, так и в период хранения и даже применения лекарственного средства.

При изготовлении лекарственных средств по рецептам врачей приходится сталкиваться с такими случаями, когда ингредиенты, входящие в состав лекарственного средства, при взаимодействии образуют новые продукты.

В некоторых случаях такое взаимодействие не нарушает терапевтического действия лекарственного средства, так как образующиеся в результате взаимодействия композиции обладают теми же терапевтическими свойствами, что и исходные. Иногда врач сознательно создает условия для взаимодействия компонентов прописи в расчете на терапевтическое действие продуктов реакции (различные комбинации натрия тиосульфата с кислотами), рассчитанные на терапевтический эффект мелкодиспергированной серы, выделяющейся при разложении натрия тиосульфата в кислой среде.

Если при взаимодействии ингредиентов или под влиянием других факторов утрачивается или изменяется терапевтическое действие лекарственного средства, на которое рассчитывал врач, либо становится невозможным точное дозирование лекарственного средства, сочетание фармацевтических субстанций является несовместимым.

Изменения состава лекарственного средства, обусловленные несовместимыми сочетаниями ингредиентов между собой или со вспомогательными веществами, называют *фармацевтическими несовместимостями*.

К несовместимым относятся и сочетания фармацевтических субстанций, при которых в результате отсыревания сложных порошков и образования эвтектических смесей изменяется привычный внешний вид лекарственного средства и затрудняется его прием.

Лекарственные средства, в которых имеются несовместимые сочетания ингредиентов, нельзя отпускать пациенту. Задача фармацевтического работника при поступлении к нему рецепта такого лекарственного средства - использовать все вспомогательные средства, знание аптечной технологии и свойств фармацевтических субстанций для преодоления несовместимости ингредиентов прописи.

Универсального способа преодоления несовместимости в смесях фармацевтических субстанций не существует. В случаях, когда для преодоления несовместимости достаточно одного изменения технологии или введения в состав лекарственного средства небольшого количества вспомогательных веществ, фармацевтический работник может не согласовывать этот вопрос с врачом и действовать самостоятельно. Когда же преодоление несовместимости связано с изменением состава или количества действующих ингредиентов, разделением одной лекарственной формы на две, заменой растворителя или значительным увеличением его объема, заменой одной лекарственной формы другой - вопрос необходимо согласовать с врачом.

Несовместимые сочетания могут встречаться в экстермальной рецептуре всех лекарственных форм. Умение готовить лекарственные формы по затруднительным прописям с применением особых технологических приемов и распознавать несовместимые сочетания предупреждают возможные ошибки и способствуют реализации пациенту только полноценных лекарственных средств.

Все виды несовместимостей фармацевтических субстанций можно разделить на две большие группы:

- ✓ взаимодействия, проявляющиеся до приема лекарственного средства - несовместимости *in vitro*;

- ✓ взаимодействия, проявляющиеся после приема лекарственного средства - несовместимости *in vivo*.

Несовместимости первой группы по характеру процессов, их вызывающих, делят на:

- ✓ физическая и физико-химическая несовместимость;

- ✓ химическая несовместимость.

Под *физическими и физико-химическими* подразумеваются фармацевтические несовместимости, обусловленные физико-химическими свойствами компонентов лекарственной композиции или влиянием физических факторов. Несовместимости могут быть вызваны летучестью ингредиентов лекарственной смеси, несмешиваемостью ингредиентов, нерастворимостью субстанций в прописанных растворителях, образованием эвтектических смесей или отсыреванием порошков, коагуляцией коллоидных частиц, адсорбцией.

Несовместимость лекарственных средств может быть вызвана следующими физическими факторами: влиянием света, влиянием высоких и низких температур, влиянием влажности, влиянием углекислого газа, содержащегося в воздухе.

Причиной физико-химической несовместимости могут быть: нерастворимость субстанций и условия, ухудшающие растворимость; несмешиваемость ингредиентов; отсыревание или расплавление смесей твердых субстанций; коагуляция коллоидных частиц; адсорбция действующих компонентов.

Химические несовместимости обусловлены химическим взаимодействием компонентов лекарственной смеси. Химические превращения компонентов чаще всего сопровождаются доступными наблюдению изменениями внешнего вида: появлением или изменением окраски, помутнением или выпадением осадка, выделением газа, воспламенением или даже взрывом. Значительно труднее установить несовместимость субстанций, когда они не сопровождаются изменением внешнего вида лекарственного средства.

Причиной химических несовместимостей в лекарственных формах являются химические процессы, происходящие при изготовлении, стерилизации, хранении лекарственных средств. Чаще всего - это реак-

ции нейтрализации, обмена, окислительно-восстановительные. Наблюдают следующие химические несовместимости:

- ✓ образование осадков: осадки оснований алкалоидов, осадки солей алкалоидов и азотистых оснований, осадки, образовавшиеся в результате взаимодействия алкалоидов с галогенами и их соединениями, осадки танатов алкалоидов и азотистых оснований, образование осадков в лекарственных формах с сердечными гликозидами, образование осадков кислоты барбитуровой и сульфаниламидных лекарственных средств, образование осадков соединений тяжелых металлов, образование осадков соединений щелочноземельных металлов, образование осадков под влиянием кислот;

- ✓ изменение цвета лекарственной формы;
- ✓ изменение запаха лекарственной формы и выделение газов;
- ✓ изменения, протекающие без видимых внешних проявлений.

Свет, особенно ультрафиолетовые лучи, в некоторых случаях каталитически ускоряют процессы взаимодействия между ингредиентами лекарственной формы. Действие света приходится учитывать как при изготовлении, так и при хранении лекарственных средств. Так, по рецепту

Rp.: Aminasini 0,25

Natrii chloridi 1,44

Aguae purificatae 240 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

прописанный раствор на свету и под влиянием кислорода воздуха краснеет. Стабилизировать его можно с помощью антиоксидантов, однако врачам они не прописаны, и поэтому лекарственная форма реализации не подлежит.

Для защиты светочувствительных субстанций от воздействия света их рекомендуется реализовывать и хранить в контейнерах из темного (оранжевого) стекла, задерживающего большую часть солнечного света.

Известно, что скорость физических и химических процессов во многом зависит от *температуры* среды, в которой эти процессы происходят. Особенно значительное изменение скорости химических реакций наблюдается при температуре стерилизации. Например,

Rp.: Novocaini 0,1

Acidi ascorbinici 0,1

Aguae ad injectabilia 10 ml

Sterilisetur!

Da. Signa. Внутримышечно.

инъекционный раствор, изготовленный по данной прописи, имеет низкое значение pH, создаваемое кислотой аскорбиновой. При стерилизации интенсивно протекает процесс гидролиза новокаина с образованием диметиламиноэтанола и кислоты парааминобензойной, в результате чего раствор желтеет. На холоде такая реакция протекает медленно.

В тех случаях, когда при комнатной температуре сочетание субстанций существенно не изменяется в течение достаточно длительного времени, а при температуре стерилизации оно становится несовместимым, прибегают к приему раздельной стерилизации растворов этих фармацевтических субстанций и смешению отдельных растворов в общий раствор в асептических условиях. Растворы таких субстанций, как аминазин, натрия барбитала, нитроглицерин, физостигмин, эуфиллин, гексаметилентетрамин и ряд других субстанций не выдерживают термической стерилизации, так как субстанции разлагаются при высокой температуре.

Низкие температуры также могут отрицательно влиять на лекарственные формы. Например, эмульсии при замораживании расслаиваются.

Наряду с физической и физико-химической несовместимостями существуют *фармакологическая, фармакокинетическая и метаболическая*.

При введении нескольких фармацевтических субстанций в организм одновременно или последовательно возникают взаимодействия между эффектами посредством изменения различных функций организма. В результате разнонаправленного влияния нескольких субстанций на клетки, ткани, органы, функциональные системы и целый организм может отмечаться ослабление желаемого терапевтического эффекта или его полное отсутствие. Это - *фармакологическая* несовместимость фармацевтических субстанций друг с другом.

Нерастворимость ингредиентов в жидкой среде наиболее часто обусловлена выписыванием раствора фармацевтических субстанций в концентрациях, превышающих их растворимость. Образующиеся грубодисперсные взвеси не позволяют точно дозировать фармацевтические субстанции. По рецепту

Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 10 % – 100 ml

Da. Signa. Для полоскания горла.

натрия гидрокарбонат растворим в воде 1:120 и в данном количестве воды не растворится. По согласованию с врачом можно уменьшить его концентрацию.

В рецепте

Rp.: Tincturae Valerianae 10,0

Cordiamini 5,0

Camphorae 1,0

Misce. Da. Signa. По 10 капель 3 раза в день.

кордиамин - водный раствор. Камфора не растворится в смеси прописанных жидких ингредиентов. Лекарственная форма реализации не подлежит.

Несмешиваемость ингредиентов отмечается при сочетании гидрофобных субстанций, например, жирных масел, жидкого парафина,

дегтя, вазелина с водными растворами, глицерином. При определенных условиях образуются неоднородные расслаивающиеся смеси.

Некоторые субстанции нельзя сочетать в одной прописи, так как при смешивании они не образуют гомогенных систем.

Много таких сочетаний дает масло касторовое, которое содержит от 80 до 85 % глицеридов кислоты рициноловой. Масло не смешивается с углеводородами, такими как вазелин, парафин. Нефть нафталанская и деготь не смешиваются с водой и спиртом этиловым.

Необходимо помнить, как касторовое масло смешивается со спиртом этиловым (табл. 37).

Таблица 37 - Смешиваемость масла касторового со спиртом этиловым.

Спирт этиловый	смешивается
95 %	1:1
90 %	1:10
70 %	1:100
40 %	не смешивается

В соответствии с рецептом

Rp.: Acidi salicylici

Resorcini aa 1,0

Olei Ricini 10,0

Spiritus aethylici 70 % ad 100,0

Misce. Da. Signa. Протирать кожу лица.

касторовое масло, растворяется только в крепких растворах спирта этилового. В данной лекарственной форме наблюдается расслаивание.

Отсыревание и расплавление сложных порошков происходит в результате того, что смеси фармацевтических субстанций более гигроскопичны по сравнению с гигроскопичностью ингредиентов, а также в результате образования молекулярных соединений или эвтектических смесей (превращение порошков в жидкость).

В аптеке при изготовлении порошков часто приходится встречаться со случаями отсыревания смеси твердых субстанций и потерей сыпучести.

Причинами отсыревания могут быть:

✓ увеличение гигроскопичности смеси (например, чистый хлорид натрия не отсыревает, но с примесью незначительных количеств хлоридов кальция или магния становится гигроскопичным);

✓ образование двойных солей с меньшим содержанием воды (например, при смешивании кристаллического натрия сульфата, содержащего 10 молекул воды, с кристаллическим магния сульфатом (7 молекул воды) получается двойная соль натрия и магния сульфата, содержащая только 4 молекулы воды. 13 молекул воды выделяется);

✓ выделение воды в результате химического взаимодействия ингредиентов прописи.

Сведения об образовании отсыревающих и расплавляющихся смесей субстанций приводятся в *таблицах фармацевтических несовместимостей*.

В справочной литературе имеются сведения о том, что эуфиллин образует отсыревающие смеси с димедролом и кислотой аскорбиновой. Для преодоления несовместимостей эуфиллин заменяют по согласованию с врачом на соответствующее количество теофиллина. Такой порошок не отсыревает в течение 10 дней, даже при относительной влажности воздуха 75-80 %. Так, по рецепту

*Rp.: Dibazoli 0,01
Dimedroli 0,03
Ac ascorbinici
Euphillini aa 0,1
Amidopirini 0,15
Misce ut fiat pulvis.*

Da tales doses N 20. Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Паспорт 1:

на 5 доз

Дибазола 0,05

Димедрола 0,15

Кислоты аскорбиновой 0,5

Эуфиллина 0,5

Амидопирин 0,75

0,39 г № 5

Паспорт 2:

на 5 доз

Дибазола 0,05

Димедрола 0,15

Кислоты аскорбиновой 0,5

Теофиллина 0,4

Амидопирин 0,75

0,37 г № 5

Готовят лекарственное средство в соответствии с паспортом № 2 с заменой эуфиллина на теофиллин (1,0 г-0,8 г).

Например, по рецепту

*Rp.: Ac. ascorbinici 0,1
Vitami P 0,075
Sacchari 0,15
Misce ut fiat pulvis.*

Da tales doses N 12

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

порошки не изменяют своих свойств на протяжении 5 суток при хранении в помещении с относительной влажностью воздуха 40-45 %, при большей влажности - отсыревают и темнеют. При реализации порошков следует предупредить пациента о необходимости хранения порошков в сухом месте.

Натрия кофеин-бензоат образует отсыревающие смеси с гексаметилентетраминном. Так, по рецепту

*Rp.: Cofeini-natrii benzoatis 0,05
Hexamethylentetramini
Streptocidi aa 0,25
Misce ut fiat pulvis.
Da tales doses N 30*

Signa. По 1 порошку 2 раза в день.

рекомендуют замедление отсыревания данной смеси путем упаковки порошков в вошенные капсулы.

Паспорт:

на 10 доз

Натрия кофена-бензоата 0,5

Гексаметилентетрамина 2,5

Стрептоцида 2,5

0,55 г № 10

Эвтектические сплавы образуются в результате взаиморастворения нескольких твердых субстанций, обладающих низкой температурой плавления. Температура плавления смеси будет ниже температуры плавления любого из компонентов. По рецепту

Rp.: Mentholi 1,0

Camphorae

Chlorali hydrati aa 1,5

Misce. Da. Signa. Зубные капли.

прописанные фармацевтические субстанции отвешивают в сухой контейнер для реализации, плотно укупоривают и помещают на водяную баню ($t = 40^{\circ}\text{C}$) до полного растворения. Этикетки «Наружное», «Перед употреблением взбалтывать».

Для мазей и линиментов характерны несовместимости, обусловленные, главным образом, несмешиваемостью ингредиентов и окислительно-восстановительными реакциями. По рецепту

Rp: Mentoli

Ac. salicylici aa 1,0

Glycerini

Vasellini aa 20,0

Misce. Da. Signa. Для рук.

глицерин не смешивается с вазелином. При частичной (30 %) замене вазелина ланолином безводным глицерин смешивается с этой смесью в соотношении 1:1.

Паспорт 1:

на 1/2 дозы

Ментола 0,5

Кислоты салициловой 0,5

Глицерина 10,0

Вазелина 10,0

Общая масса 21,0

Паспорт 2:

на 1/2 дозы

Ментола 0,5

Кислоты салициловой 0,5

Глицерина 10,0

Вазелина 8,0

Ланолина безводного 2,0

Общая масса 21,0

Лекарственное средства готовят в соответствии с паспортом № 2 с частичной заменой вазелина на безводный ланолин. В выпарительной чашке при нагревании на водяной бане ($50-60^{\circ}\text{C}$) растворяют ментол в вазелине или в смеси вазелина с ланолином безводным. В ступке растирают салициловую кислоту с раствором ментола в основе, добавляют

глицерин. В первом случае мазь расслаивается, во втором - остается однородной. В аптеке на обороте рецепта делают пометку о частичной замене вазелина на безводный ланолин.

Йод несовместим с аммиаком, так как происходит образование нерастворимого и взрывчатого йодистого азота. По рецепту

Rp.: Linimenti ammoniati 25,0

Sol. Iodi spirituosae 5 % 5ml

Misce. Da. Signa. Пастушание.

Паспорт:

Масла подсолнечного 18,5

Раствора аммиака 6,25

Кислоты олеиновой 0,25

Раствора йода спиртового 5 % 5 мл

Общая масса 29,5 г

в контейнере для реализации масло подсолнечное взбалтывают с кислотой олеиновой и раствором аммиака до образования однородной смеси, затем осторожно по частям добавляют спиртовой раствор йода - смесь обесцвечивается. Лекарственное средство реализации не подлежит. Необходимо рекомендовать врачу выписывать спиртовой раствор йода отдельно.

В суппозиториях несовместимости встречаются редко. Также как в линиментах и мазях, они обусловлены в основном несмешиваемостью ингредиентов и окислительно-восстановительными реакциями.

Образование осадков оснований. наблюдают при взаимодействии алкалоидов, слабых оснований в виде солей сильных кислот и щелочи или субстанций щелочной природы. Исключение представляют алкалоиды пуриновой группы, которые устойчивы в щелочной среде, но выпадают в осадок в кислой и слабощелочной среде, например, термопсин и кодеин.

Особенно чувствительны к щелочной среде соли папаверина, наркотина, стрихнина, апоморфина, скополамина, атропина, гоматропина, лобелина, физостигмина. Апоморфин легко разлагается под действием щелочных агентов с изменением окраски лекарственного средства. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Glucosi 10 % - 200 ml

Papaverini hydrochloridi 0,3

Natrii hydrocarbonatis 6,0

Misce. Da. Signa. Мукстура.

в осадке образуется основание папаверина. Или, по рецепту

Rp.: Sol. Hexamethylenetetramini 2 % - 200 ml

Codeini phosphatis 0,21

Omnoponi 0,12

Papaverini hydrochloridi 0,5

Tinct. Valerianae 6 ml

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. Мукстура.

вследствие основного характера гексаметилентетраамина могут выделяться в осадок основания папаверина и наркотика.

Например, по приведенной прописи

Rp.: Inf. herbae Adonidis vernalis 6,0 - 180 ml

Aethylmorphini hydrochloridi 0,25

Papaverini hydrochloridi 0,4

Euphyllini 0,5

Misce. Da. Signa. Мукстура.

в щелочной среде, создаваемой эуфиллином, выделяются основания этилморфина и папаверина. Эуфиллин следует реализовать отдельно.

Кодеин является сильным основанием. Кодеин нельзя сочетать с алкалоидами, более слабыми основаниями, например дионином, папаверином, дибазолом, промедолом, димедролом, новокаином, дикаином, так как могут выпасть в осадок их плохо растворимые основания, особенно при малом объеме лекарственного средства. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Natrii bromidi 3,0 - 200 ml

Codeini 0,2

Dimedroli 0,2

Misce. Da. Signa. Мукстура.

кодеин как более сильное основание вытесняет основание димедрола. Возможно также выпадение плохо растворимой бромисто-водородной соли димедрола, растворимость которой ухудшается в присутствии бромида натрия. Или, в соответствии с рецептом

Rp.: Sol. Sulfacili-Natrii 30 % - 10 ml

Dicaini 0,1

Misce. Da. Signa. Глазные капли.

в щелочной среде, создаваемой натрия сульфацилом, выпадает в осадок основание дикаина. Данные глазные капли реализовать нельзя, кроме того, осадок ядовит.

Сочетание ягодных сиропов с субстанциями, имеющими щелочную реакцию, например нашатырно-анисовыми каплями или натрия гидрокарбонатом, приводит к образованию осадка и изменению цвета раствора. Замена ягодных сиропов на сахарные устраняет данную несовместимость.

Можно также наблюдать образование осадков под действием кислот. Так, при смешивании растворов, солей и слабых кислот (бензойной, салициловой, парааминосалициловой) с более сильными кислотами (хлористоводородной, аскорбиновой) - более сильные образуют осадок. Например, по рецепту

Rp.: Ac. hydrochlorici 4 ml

Natrii benzoatis 5,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. Мукстура.

выделяется трудно растворимая кислота бензойная (растворимость в воде 1:400). Кислота бензойная раздражает слизистые оболочки, лекарственное средство не может быть реализовано.

Выпадение осадков за счет образования малорастворимых соединений. можно наблюдать при взаимодействии малорастворимых солей с алкалоидами и азотистыми основаниями. При этом образуются сульфаты, бензоаты, салицилаты, кислоты сульфанихиоловые (из ихтиола), танаты (из настоев дубильных веществ), кислоты глицирризиновую (из настоев корней солодки). Малорастворимые соли образуют алкалоиды и азотистые основания с йодом в растворе калия йодида, натрия, калия и аммония бромидов. Бромисто-водородные и йодистоводородные соли многих алкалоидов и азотистых оснований малорастворимы в воде.

Сердечные гликозиды образуют осадки при сочетании их в одной лекарственной форме с тяжелыми металлами, дубильными веществами, солями алкалоидов и галогенами.

Осадки образуются при сочетании в одной лекарственной форме субстанций кислого и щелочного характера.

Щелочными свойствами обладают субстанции с $pH > 7,0$: сульфацил-натрий, натрия кофенин-бензоат, гексаметилентетрамин, теофиллин, барбитал натрия, грудной эликсир, натрия гидрокарбонат, раствор аммиака, барбитураты (кабарбамил, мединал, натрия этаминал, тиопентал натрия, гексенал), сульфаниламиды (норсульфазол, этазол-натрий), соли пенициллина натриевая и калиевая, растворы солей кальция (глюконат, глицерофосфат).

Кислотными свойствами обладают: кислота ацетилсалициловая, дротаверина, папаверина гидрохлорид и другие соли сильных кислот и слабых оснований ($pH < 7$). Нейтрализация натриевых солей производных кислоты барбитуровой и сульфаниламидных средств может осуществляться органическими кислотами. Выделяются осадки небольшие белые кристаллические, которые хорошо, равномерно распределяются при взбалтывании. По рецепту

Rp.: Sol. Natrii bromidi 3 % - 100 ml

Ac. ascorbinici 1,0

Medinali 2,0

Tincturaet. Valerianae 10 ml

Misce. Da. Signa. Мукстура.

под влиянием кислоты аскорбиновой выделяется веронал, растворимость которого в воде 1:170. Осадок ядовит. Образование плохо растворимого веронала возможно даже в присутствии очень слабых кислот. Так, возможно образование осадка веронала в присутствии органических кислот, содержащихся в настоях из корня валерьяны или травы пустырника.

Эуфиллин представляет собой двойную соль теофиллина с этилендиамином, легко растворим в воде (1:5) с образованием раствора

щелочной реакции за счет гидролиза этилендиамина. При действии кислот образуется осадок теофиллина, растворимость которого в воде 1:127.

При сочетании с кислотами или кислыми агентами солей сульфаниламидов, сульфацила-натрия, натрия этазола, растворимого норсульфазола выделяются осадки соответствующих кислотных форм сульфаниламидов. Например, по рецепту

Rp.: Sol. Sulfacili-Natrii 20 % - 10 ml

Acidi ascorbinici 0,1

Misce. Da. Signa. Глазные капли.

глазные капли не могут быть реализованы с осадком.

Образование осадков соединений щелочно-земельных и тяжелых металлов. наблюдаются в жидких лекарственных формах соединений серебра, свинца, цинка и алюминия. Соединения тяжелых металлов могут образовывать осадки с алкалоидами и азотистыми основаниями, дубильными веществами, солями щелочных и щелочно-земельных металлов, ихтиолом, красителями, ферментами, соединениями галогенов, сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидными средствами.

Катионы кальция, магния могут взаимодействовать с натрия гидроксидом и другими соединениями щелочных металлов, а также с бензоатами и салицилатами, с солями алкалоидов с выделением осадков. При взаимодействии кальция хлорида с грудным эликсиром в осадок выделяется кальциевая соль кислоты глицирризиновой.

Тетрациклины образуют нерастворимые или труднорастворимые комплексы с катионами многовалентных металлов, борной кислотой, кислотой фосфорной и ее солями, солями оксикарбоновых кислот и др.

Коагуляция коллоидных растворов происходит под влиянием электролитов, спирта этилового, сиропа сахарного. Поэтому часто несовместимы прописи, содержащие колларгол или протаргол в сочетании с солями минеральных кислот, солями алкалоидов или синтетических азотистых оснований.

Если к водному раствору ВМС добавить большое количество нейтральных электролитов, произойдет высаливание - ВМС выпадает в осадок. Это связано с тем, что ионы добавляемых нейтральных солей отнимают воду у молекул указанных соединений. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Calcii chloridi 5 % - 180 ml

Sol. Polygonii hydropiperis fluidi 20 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

при разбавлении водой появляется муть (смена растворителя), а под влиянием электролита кальция хлорида образуется хлопьевидный смолистого вида осадок высокомолекулярных веществ экстракта горца, прилипающий к стенкам контейнера.

Ихтиол, колларгол, протаргол образуют коллоидные растворы, которые легко коагулируют при добавлении электролитов, водоотни-

мающих растворителей, смешивании коллоидных растворов, частицы которых несут противоположные заряды. Например,

Rp.: Sol. Protargoli 2 % - 100 ml

Zinci sulfatis 0,5

Misce. Da. Signa. Для спринцеваний.

цинка сульфат в растворе протаргола приводит к коагуляции, обусловленной снятием электрического заряда с частиц протаргола. Наблюдается выпадение осадка.

Можно наблюдать расслоение эмульсий при добавлении растворов электролитов. Например, по рецепту

Rp.: Emulsi olei Ricini 200 ml

Natrii sulfatis 20,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

под влиянием электролита натрия сульфата эмульсия теряет устойчивость и расслаивается при хранении.

Адсорбционные явления в лекарственных средствах могут быть причиной несовместимости алкалоидов, гликозидов, некоторых антибиотиков и других фармацевтических субстанций с активированным углем, глиной белой, растительными порошками и подобными им субстанциями, обладающими адсорбционными свойствами. Это чаще всего, так называемые, скрытые несовместимости, то есть внешне не проявляющиеся, что значительно затрудняет их визуальное обнаружение. Так, по рецепту

Rp.: Carbonis activatis 0,5

Papaverini hydrochloridi 0,2

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses N 12

Signa. По 1 порожку 3 раза в день.

уголь активированный адсорбирует папаверина гидрохлорид. При возможности связаться с врачом можно порекомендовать ему реализовать отдельно уголь и папаверина гидрохлорид. Пациенту необходимо принимать порошки с промежутком в 2 ч.

Изменение цвета лекарственной формы чаще всего происходит в результате процессов окисления-восстановления, реже - в результате образования окрашенных продуктов. Процессы окисления-восстановления происходят в лекарственных формах, содержащих следующие компоненты: калия перманганат, хлорамин Б, резорцин и другие фенолы, растворы адреналина (особенно в щелочной среде), кислоту аскорбиновую, натрия нитрит, водорода пероксид.

В большинстве случаев изменение окраски является признаком глубоких химических превращений фармацевтических субстанций, сопровождающихся утратой терапевтического эффекта. Довольно часто оно связано с окислением органических соединений и образованием хиноидных структур. В соответствии с рецептом

Rp.: Resorcini

Natrii hydrocarbonatis aa 3,0
Ext. Belladonnae 0,15
Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

резорцин в щелочной среде, создаваемой натрия гидрокарбонатом, окисляется кислородом воздуха. Изготовленная лекарственная форма быстро краснеет. Лекарственное средство реализации не подлежит, так как продукт окисления оказывает рвотное действие. По рецепту

Rp.: Sol Sulfacyli Natrii 10 % - 10 ml
Sol Adrenalini hydrochloridi 1:1000 - 2 ml
Misce. Da. Signa. Глазные капли.

сразу после изготовления глазные капли приобретают бурю окраску. Лекарственное средство реализации не подлежит. Или, по рецепту

Rp.: Antipyrini 4,0
Sol Natrii nitritis 1% - 200 ml
Misce. Da. Signa. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

микстура окрашивается в изумрудно-зеленый цвет - образуется нитрозоантипирин.

Выделение газов наблюдается в случаях сочетания с различными компонентами натрия нитрита, солей аммония, карбонатов и гидрокарбонатов, пероксида водорода. Изменение запаха наблюдается при разрушении хлоралгидрата, гексаметилентетраамина и подобных им субстанций. Наиболее часто наблюдается выделение окислов азота из натрия нитрита под влиянием кислот, причем натрия нитрит - настолько нестойкая соль, что разрушается даже субстанциями, имеющими слабокислую реакцию, например, солями алкалоидов.

Изменение запаха лекарственной формы наблюдается как результат образования новых веществ. Так, по рецепту

Rp.: Natrii nitritis 1,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 стол ложке 3 раза в день.

папаверина гидрохлорид - соль, образованная слабым основанием и сильной кислотой. pH среды - кислая. В кислой среде нитрит натрия разлагается с выделением оксидов азота, микстура окрашивается в желтый цвет, основание папаверина выпадает в осадок.

Ощутить запах можно при действии сильных кислот на карбонаты, нитриты, сульфиды, тиосульфаты - то есть на соли тех слабых кислот, которые в водных растворах легко разлагаются с выделением газообразных продуктов. Соли аммония и уротропин разлагаются калия и натрия гидроксидами с выделением аммиака: Например, по рецепту

Rp.: Infusi radices Valerianae 15,0 - 200 ml
Ammonii bromidi aa 4,0
Barbitali-natrii 2,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

барбитал-натрия создает щелочную среду, в которой разлагается бромид аммония с выделением аммиака.

Изменение запаха может иметь место как с минеральными, так и с сильными органическими кислотами (никотиновой, аскорбиновой). Так, по рецепту

Rp.: Acidi nicotinic

Natrii nitrits aa 0,5

Aquae purificatae 200,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

никотиновая кислота разлагает натрия нитрит с выделением оксидов азота, которые и ощущаются по запаху.

Выделение газа, указывающее на химическое взаимодействие компонентов лекарственного средства, опасно еще и тем, что может вызывать разрыв плотно закрытого контейнера.

Изменения консистенции лекарственной формы можно наблюдать, например, по рецепту

Rp.: Zinci oxydi 10,0

Tannini 6,0

Glyceroli 4,0

Aquae purificatae 100,0

Misce. Da. Signa. Смазывать пораженные участки.

при добавлении к растертой смеси трех первых компонентов небольшими порциями воды образуются комки в результате взаимодействия цинка оксида с глицерином.

Могут наблюдаться изменения, протекающие без видимых внешних проявлений. Так, из лекарственных форм антибиотиков чаще всего несовместимые сочетания образуют пенициллиновые антибиотики, которые реагируют с другими фармацевтическими субстанциями. Наибольшая устойчивость пенициллина достигается при pH 7,0. В жидких лекарственных формах и мазях пенициллин не следует сочетать с глицерином, нафталаном, резорцином, цинка оксидом, витаминами группы В, эфедрином, адреналином, йодом и йодидами. Такие изменения встречаются часто в растворах антибиотиков, прежде всего - пенициллина. Например, по рецепту

Rp.: Benzylpenicillini kalii 300000 ED

Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% - 0,5 ml

Aquae purificatae 10 ml

Misce. Da. Signa. Капли в нос.

адреналина гидрохлорид разрушает пенициллин, хотя внешних признаков нет. Лекарственное средство реализовать нельзя.

Водные растворы стрептомицина наиболее стойки при pH 3-7, а в щелочной среде легко инактивируются. Тетрациклины в основном стабильны и в кислой, и в нейтральной среде; легко разрушаются в щелочной; окситетрациклин разрушается также и в кислой среде. Терапевтический эффект при этом значительно снижается.

Антибиотики группы тетрациклина образуют несовместимые сочетания с кислотами: аскорбиновой и никотиновой, сульфацил-натрием, натрия тетраборатом, танином, кальция хлоридом, эфедрином, тиамина бромидом и цинка сульфатом.

Левомецитин хорошо растворим в полярных органических растворителях, ограниченно растворим (0,44 %) в воде и неполярных растворителях. Нейтральные и слабокислые водные растворы весьма устойчивы. Левомецитин легко инактивируется при $\text{pH} > 9,5$, легко окисляется. В щелочной среде расщепляется на кислоту дихлоруксусную и практически неактивное основание хлоромецитина.

Сердечные гликозиды гидролизуются под влиянием натриевых солей производных кислоты барбитуровой и сульфаниламидных средств. Так, по рецепту

Rp.: Inf. Herbae Adonis vernalis 6,0 – 200 ml

Natrii hydrocarbonatis aa 3,0

Liq. Ammonii anisati aa 4 0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

в щелочной среде происходит гидролиз сердечных гликозидов горьковатого весеннего. Активность агликонов в 10-15 раз ниже активности гликозидов.

В лекарственных формах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания с другими фармацевтическими субстанциями образуют в основном пепсин и панкреатин.

Для жирорастворимых витаминов нужно учитывать их легкую окисляемость кислородом воздуха. Продукты окисления ретинола ацетата, токоферола и полиненасыщенных жирных кислот физиологически неактивны; продукты окисления эргокальциферола токсичны: активность витамина К при окислении не меняется.

Витамин В, (тиамина хлорид и бромид) в щелочных и нейтральных растворах легко разрушается. Он инактивируется под влиянием окислителей и восстановителей, особенно в щелочной среде.

Рибофлавин в нейтральной среде является слабым окислителем и сильным восстановителем. На свету, особенно в щелочной среде, разлагается. Цианокобаламин (B_{12}) необратимо адсорбируется тальком. Несовместим с токоферолом ацетатом, кислотами аскорбиновой, фолиевой и никотиновой, окислителями и восстановителями.

Провизор должен не только выявлять и регистрировать несовместимость, но и по возможности *предотвращать* ее. Проблема предотвращения фармацевтической несовместимости является частью общей проблемы стабилизации лекарственных средств. Она решается с помощью использования современных технологических методов, приемов и вспомогательных веществ и учетом биофармацевтических факторов. Выбор способа определяется физической и химической причинами несовместимости, видом лекарственной формы, наличием вспомогательных веществ и другими факторами. Непременным

условием реализации возможности предотвращения несовместимости является обеспечение ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства.

Использование технологических приемов без изменения состава прописи - способ сводится к оптимизации последовательности растворения (смешивания) ингредиентов сложного лекарственного средства.

Определенная последовательность растворения компонентов рекомендуется при изготовлении микстур, в состав которых входят соли алкалоидов или синтетических азотистых оснований (соли слабых оснований и сильных кислот) в сочетании с субстанциями, имеющими щелочную реакцию среды. В некоторых случаях удастся избежать выпадения в осадок оснований алкалоидов, если другие компоненты прибавлять в виде растворов в порядке возрастания их значений pH.

Раздельное растворение фармацевтических субстанций в части растворителя, раздельное смешение их с частью основы или другими компонентами лекарственного средства и последующее объединение частей применяются для предотвращения несовместимости в порошках, жидких лекарственных формах для внутреннего и наружного применения, мазях, суппозиториях, растворах для инъекций, глазных каплях и других лекарственных формах. Использование технологических приемов без изменения состава прописи не требует согласования с врачом.

Введение в пропись лекарственного средства вспомогательных веществ или изменение состава прописи. Большую часть случаев несовместимости предотвращают путем применения различных вспомогательных веществ в качестве растворителей, стабилизаторов эмульсий, соллобилизаторов, антиоксидантов, регуляторов значения pH, поглотителей влаги, загустителей, мазевых основ и т.д. Введение в прописи вспомогательных веществ должно быть согласовано с врачом.

Замена некоторых фармацевтических субстанций. В литературе имеются рекомендации по преодолению несовместимости путем замены следующих субстанций: калия бромид заменяют натрия бромидом, кодеин - кодеина фосфатом (1,0-1,33 г), кодеина фосфат - кодеином (1,0-0,75), натрия кофеин-бензоат - кофеином (1,0-0,4 г), натрия тетраборат - кислотой борной (1,0-0,65 г), фенол жидкий - фенолом кристаллическим, эуфиллин - теофиллином (1,0-0,8 г). Замена веществ должна быть согласована с врачом.

Замена лекарственной формы - способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры преодоления несовместимости путем замены микстур порошками, каплей - микстурами, порошков - микстурами и т.д. Изменение лекарственной формы должно быть согласовано с врачом.

Выделение одного из компонентов лекарственного средства, который реализуют отдельно - способ применяется довольно часто для преодоления несовместимости в жидких лекарственных формах, порошках и других лекарственных формах. При реализации этого способа возникают некоторые трудности, так как наркотические и субстанции списка «А» запрещается реализовать вне состава изготовленного лекарственного средства. О выделении одного из компонентов лекарственного средства врач должен быть поставлен в известность.



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Затруднительные случаи и случаи несовместимых сочетаний в сложных порошках, линиментах, мазях, суппозиториях.
2. Фармацевтические несовместимости, их классификация.
3. Характеристика физических несовместимостей.
4. Характеристика физико-химических несовместимостей.
5. Несовместимость лекарственных средств, вызванная химическими явлениями.
6. Пути предотвращения несовместимостей в лекарственных формах.

2. ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

ВЫБРАТЬ ПРАВИЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ

ТЕМА «ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ТЕХНОЛОГИЮ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

- 1.** Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств – это наука о: а) теоретических основах изготовления лекарственных форм; б) производственных процессах изготовления лекарственных форм; в) хранении и реализации лекарственных средств; г) перспективах создания и изготовления новых лекарственных форм; д) изготовлении лекарственных средств в условиях аптеки.
- 2.** Цель фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств: а) совершенствование существующей и разработка новой технологии качественных, безопасных и эффективных лекарственных средств по индивидуальным прописям; б) разработка современных методов оценки качества лекарственных средств; в) расширение ассортимента фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для аптечного изготовления лекарственных средств; г) хранение и реализация лекарственных средств.
- 3.** Задачи фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств: а) теоретическое обоснование и совершенствование существующих, а также разработка новых методов изготовления лекарственных средств; б) механизация изготовления лекарственных средств в аптеках; в) расширение ассортимента фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для аптечного изготовления лекарственных средств; г) совершенствование имеющихся в настоящее время и разработка перспективных вспомогательных материалов и упаковочных средств.
- 4.** Фармацевтическая субстанция – это: а) вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства и аптечного изготовления лекарственных средств; б) комбинация нескольких веществ природного, обладающие химической активностью, используемые для промышленного производства лекарственных средств; в) вещество синтетического происхождения, обладающее биохимической активностью, используемое для аптечного изготовления лекарственных средств.
- 5.** Вспомогательное вещество – это: а) вещество или комбинация нескольких веществ не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств; б) вещество, обладающее фармакологической активностью и используемое в процессе промышленного производства лекарственных средств; в) комбинация нескольких веществ обладающих

биохимической активностью и используемых в аптечного изготовления лекарственных средств.

6. Лекарственная форма – это: а) придаваемый фармацевтической субстанции вид, определяющий его способ применения; б) придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения; в) придаваемый вспомогательному веществу вид, определяющий его дозировку.

ТЕМА «ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

1. Право на фармацевтическую деятельность имеют лица, получившие: а) высшее и среднее фармацевтическое образование, имеющие диплом и специальное звание; б) сертификат специалиста; в) лицензию; г) диплом магистра фармации.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь это: а) сборник нормативных правовых актов, имеющих законодательное значение; б) главный сборник рецептов Республики Беларусь; в) практическое пособие; г) список лекарственных средств, удовлетворяющих жизненно важные потребности населения Республики Беларусь в лекарственном обеспечении, утверждаемый Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

3. Лицензия – это: а) разрешение на право, либо право на выполнение некоторых действий, которое может подтверждаться одноимённым документом; б) пакет документов, подтверждающих право на фармацевтическую деятельность.

4. Инструкцию о порядке приобретения, хранения, реализации и использования наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях регламентирует: а) Постановление МЗ РБ № 51 от 28.12.2004 г.; б) Постановление МЗ РБ № 35 от 14.08. 2000 г.; в) Постановление № 181 от 31.10.2008 г.; г) Постановление МЗ РБ № 154 от 01.10.2012 г.

5. Нормирование санитарно-гигиенического режима и условий асептики регламентирует: а) Приказ МЗ РБ № 154 от 01.10.2012 г.; б) Приказ МЗ РБ № 149 от 19.05.1998 г.; в) Приказ МЗ РБ № 226 от 16.07.1999 г.; г) Постановление № 181 от 31.10. 2008 г.; д) Государственная Фармакопея Республики Беларусь.

6. Рецепт имеет значение: а) медицинское; б) технологическое; в) хозяйственное; г) товароведческое; д) юридическое.

ТЕМА «ДОЗИРОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. Один миллилитр воды очищенной, отмеренный стандартным каплемером, содержит: а) 40 капель б) 30 капель в) 20 капель г) 10 капель

2. На тарирных весах в бумажные пакеты, коробки и другую тару дозируют сухие вещества в количестве: а) от 10,0 г до 50,0 г; б) от 50,0 г до 100,0 г; в) от 100,0 г до 500,0 г; г) от 100,0 г до 1000,0 г; д) от 50,0 г до 1000,0 г.

3. В аптечной практике применяются весы: а) торсионные; б) тарирные (Мора); в) ручные ВСМ; г) аналитические.

4. К метрологическим характеристикам весов относятся: а) устойчивость; б) чувствительность; в) верность; г) постоянство показаний.

5. Верность весов - это способность весов показывать: а) правильное соотношение между массой взвешиваемого груза и разновеса; б) одинаковые результаты при многократных определениях массы тела в одних и тех же условиях.

6. Укажите размеры наружного и внутреннего диаметров стандартного каплемера: а) 5 мм-0,8 мм; б) 3 мм-0,6 мм; в) 2 мм-0,5 мм.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ»

1. Порошки классифицируют по: а) способу применения; б) составу; в) способу прописывания; г) характеру дозирования; д) в зависимости от вспомогательных веществ.

2. Более высокая терапевтическая эффективность измельченных порошков связана с: а) изменением объема порошка; б) увеличением скорости растворения порошка в биологических жидкостях организма; в) высокой фармакологической активностью ингредиентов; г) тонкой измельченностью; д) многокомпонентностью состава.

3. Сколько спирта этилового требуется для измельчения 1,0 г субстанций типа ментола, тимола, йода, фенилсалицилата, пентоксила: а) 5 капель; б) 10 капель; в) 20 капель; г) 8 капель.

4. Какие приемы используют для предотвращения агрегации тонкоизмельченных порошков: а) длительное измельчение в чистом виде; б) измельчение в присутствии твердых субстанций; в) измельчение в присутствии вспомогательной жидкости.

5. Если в рецепте завышена доза субстанции наркотической, психотропной или списков «А» и «Б», а рецепт не оформлен соответствующим образом, то: а) следует реализовать 1/2 от высшей разовой дозы на всю лекарственную форму; б) следует реализовать 1/2 от высшей разовой дозы на один прием.

6. Проклеенную бумагу применяют для упаковки порошков, содержащих: а) негигроскопичные компоненты; б) субстанции, изменяющиеся под действием кислорода и углекислоты воздуха; в) нелетучие компоненты.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. Массо-объемная концентрация – это масса субстанции (г) в: а) общем объеме раствора, мл; б) общей массе раствора, г; в) объеме воды очищенной, мл; г) 1 л раствора; д) 1 кг раствора.

2. Способы получения воды очищенной: а) дистилляция; б) обратный осмос; в) ионный обмен.
3. Полный химический анализ воды очищенной в контрольно-аналитической лаборатории проводится: а) 1 раз в неделю; б) 1 раз в месяц; в) 1 раз в квартал.
4. Изготовление раствора ведут в мерной посуде или с учетом КУО, если содержание сухих субстанций: а) 5 % и менее; б) 2 % и более; в) 3 % и более.
5. На сборники, предназначенные для хранения воды очищенной, прикрепляют бирку, содержащую: а) значение pH воды; б) дату получения; в) подпись ответственного за получение воды; г) подпись проверившего; д) номер анализа.
6. При изготовлении лекарственных форм с водной дисперсионной средой в первую очередь в подставку вносят: а) отмеренный рассчитанный объем воды очищенной, для инъекций или ароматной; б) отвешенные количества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ НЕВОДНЫХ РАСТВОРОВ»

1. Растворы на неводных растворителях (исключая спирт этиловый) готовят: а) по массе; б) по объему; в) в массо-объемной концентрации.
2. Учет спирта этилового в аптеках осуществляется: а) по объему; б) по массе.
3. Если в прописи не указана концентрация спирта этилового, то используют спирт этиловый: а) 60 %; б) 90 %; в) 70 %.
4. Срок хранения рецепта врача в аптеке на лекарственные средства и спирт этиловый в чистом виде и в смеси с другими лекарственными средствами, подлежащими предметно-количественному учету: а) 3 года; б) 5 лет; в) 1 год.
5. Срок действия рецепта врача на спирт этиловый: а) 5 дней; б) 30 дней; в) 2 месяца.
6. При изготовлении неводных растворов первым в контейнер помещают: а) растворитель; б) растворяемую субстанцию.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»

1. Кинетическая устойчивость прямо пропорциональна: а) радиусу частиц; б) разнице плотностей дисперсионной фазы и дисперсионной среды; в) вязкости дисперсионной среды; г) ускорения свободного падения.
2. Колларгол стабилизирован: а) натриевой солью кислоты лизальбиновой; б) натриевой солью кислоты протальбиновой; в) щелочным альбуминатом.
3. Особенности коллоидных растворов являются: а) ультрамакрогетерогенность; б) агрегативная и термодинамическая устойчивость; в) необратимость происходящих процессов; г) высокая скорость диффузии.
4. Колларгол несовместим с: а) водорода пероксидом; б) спиртом этиловым;

в) антибиотиками; г) кислотами; д) щелочами.

5. К искусственно созданным защищённым коллоидам относятся: а) колларгол; б) протаргол; в) ихтиол.

6. Агрегативная устойчивость может быть обеспечена: а) наличием заряда на поверхности частиц; б) добавлением растворителя; в) сольватным слоем, оболочкой из ВМС, ПАВ; г) уменьшением размера частиц дисперсной среды.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ»

1. К растворам защищенных коллоидов относятся: а) раствор колларгола; б) раствор крахмала; в) раствор протаргола; г) раствор ихтиола; д) раствор желатина.

2. Свойства коллоидных растворов общие с растворами ВМС: а) большая молекулярная масса; б) слабая степень диффузии; в) непрозрачность в отраженном свете.

3. Растворы защищенных коллоидов: а) проходят через диализирующую мембрану; б) способны неограниченно набухать; в) способны самопроизвольно превращаться в растворы.

4. Факторы, способствующие коагуляции: а) изменение температуры; б) механическое воздействие; в) различные виды излучения (свет); г) наличие в прописи низкомолекулярных электролитов и неэлектролитов; д) количество прописанных низкомолекулярных электролитов и неэлектролитов.

5. В медицинской практике используют коллоидные растворы: а) свинца; б) серебра; в) золота; г) меди; д) железа.

6. Раствор колларгола стабилизируют: а) щелочи; б) кислоты; в) соли тяжелых металлов.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ СУСПЕНЗИЙ»

1. Суспензии образуются в следующих случаях: а) субстанция нерастворима в растворителе; б) нарушен предел растворимости субстанции; в) ухудшились условия растворимости фармацевтических субстанций при смешивании двух растворителей; г) в результате химических реакций образуется новое соединение, нерастворимое в данном растворителе.

2. При изготовлении суспензий, содержащих фармацевтические субстанции в концентрации 3 %, их готовят: а) по массе; б) по объему; в) массовым методом.

3. Суспензии каких фармацевтических субстанций при достаточной измельченности характеризуются кинетической и агрегативной устойчивостью: а) гидрофильных; б) обладающих ограниченной смачиваемостью; в) гидрофобных.

4. Специфическими показателями качества для суспензий являются: а) отсутствие механических примесей; б) ресуспендируемость; в) соответствие по объему; г) соответствие по массе; д) однородность частиц дисперсной фазы.

5. Соотношение измельчаемой субстанции (на 1,0) и жидкости в соответствии с правилом Б.В.Дерягина составляет: а) 1:5; б) 1:0,5; в) 1:1.
6. Стабилизирующее действие ВМС на суспензии заключается в: а) образовании защитных гидратных слоев на поверхности частиц суспензии; б) охвате частиц суспензии длинными макромолекулами; в) ухудшении смачиваемости частиц суспензии; г) улучшении смачиваемости частиц суспензии.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЭМУЛЬСИЙ»

1. Эмульсии готовят по: а) массе; б) объему; в) массо-объемным методом.
2. Водорастворимые субстанции растворяют в воде, предназначенной: а) для получения корпуса эмульсии; б) для разбавления корпуса эмульсии.
3. Фенилсалицилат и бензонафтол вводят в эмульсии по типу: а) водного раствора; б) масляного раствора; в) суспензии.
4. Укажите эмульгаторы для получения водосмывных основ: а) алкилсульфаты; б) эмульгатор (Т1 и Т2); в) эмульсионные воски; г) спены; д) твины.
5. Выбор эмульгатора и его количество зависит от: а) природы и свойства эмульгатора; б) природы и свойств масла; в) концентрации эмульсии; г) пути введения эмульсии; д) всех вышеперечисленных факторов.
6. При отсутствии указаний концентрации в соответствии с нормативными правовыми актами для изготовления 100,0 эмульсии берут масла: а) 50,0 г; б) 5,0 г; в) 10,0 г; г) 20,0 г.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ КАПЕЛЬ»

1. Капли как лекарственная форма характеризуются следующими преимуществами: а) высокая биодоступность; б) простота изготовления; в) портативность; г) точность дозирования.
2. При изготовлении капель - водных растворов используют: а) прием взмучивания; б) растворение фармацевтических субстанций в части растворителя; в) предварительное промывание ватного тампона водой; г) процеживание через ватный тампон сначала раствора фармацевтических субстанций, затем оставшегося растворителя.
3. Способ изготовления капель зависит от: а) свойств фармацевтических субстанций; б) объема раствора; в) природы растворителя.
4. При изготовлении капель, содержащих в составе несколько настоек, порядок добавления спиртосодержащих жидкостей зависит от: а) концентрации спирта этилового; б) летучести и пахучести жидкости; в) фармакологического действия настойки.
5. При проверке доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в каплях - неводных растворах - учитывают: а) плотность галеновых и новогаленовых средств; б) концентрацию спирта этилового; в) количество капель в 1 мл галеновых и новогаленовых средств.

6. При проверке доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в каплях необходимо рассчитать: а) общий объем капель; б) количество капель во всем объеме раствора; в) число приемов, на которое рассчитаны капли; г) разовую и суточную дозы фармацевтических субстанций списков «А» и «Б»; д) количество капель в 1 мл раствора.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ»

1. По своей физико-химической природе водные вытяжки из ЛРС являются: а) истинными растворами; б) коллоидными растворами; в) растворами ВМС; г) эмульсиями; д) суспензиями; е) сочетанием всего вышеперечисленного.
2. Оптимальная измельченность для листьев, цветков и трав: а) не более 0,5 мм; б) не более 1 мм; в) не более 3 мм; г) не более 5 мм.
3. Содержание алкалоидов в лекарственном растительном сырье выражается в: а) мг/мл; б) процентах; в) ЛЕД (лягушачья единица действия).
4. Коэффициент водопоглощения показывает: а) объем жидкости в мл, удерживаемый 1,0 г лекарственного растительного сырья, после его отжатия в перфорированном инфундирном стакане; б) во сколько раз необходимо увеличить количество лекарственного растительного сырья и воды, чтобы получить требуемый объем извлечения.
5. Если коэффициент водопоглощения не установлен, то для корней его считают равным: а) 1,5; б) 2,0; в) 3,0.
6. Водные извлечения - это жидкие лекарственные формы, представляющие собой: а) водные извлечения из лекарственного растительного сырья; б) водные извлечения из ВМС; в) водные растворы сухих экстрактов-концентратов; г) водные растворы жидких экстрактов-концентратов.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. Линимент - это: а) жидкость или студнеобразная масса, плавящаяся при температуре тела; б) жидкая мазь.
2. Основой олиниментов являются: а) мыльный гель; б) вазелиновое масло; в) жирные масла; г) спирт этиловый.
3. Гетерогенные мази - это: а) эмульсионные мази; б) суспензионные мази; в) экстракционные мази; г) мази сплавы; д) комбинированные мази.
4. Основы для мазей резорбтивного действия: а) не должны способствовать глубокому всасыванию фармацевтических субстанций; б) должны высыхать и плотно прилегать к поверхности кожи; в) должны обеспечивать всасывание фармацевтических субстанций через роговой слой кожи, волосные фолликулы и потовые железы.
5. Мази готовят: а) массо-объемным способом; б) по массе; в) по объему.
6. Если в суспензионной мази содержание сухих субстанций от 5 до 25 % : а) их растирают с половинным количеством жидкости, родственной основе; б) их растирают вначале с половинным количеством расплавленной основы, а

затем по частям вводят оставшуюся расплавленную основу; в) их растирают с половинным количеством (от массы субстанций) расплавленной основы.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ»

1. Суппозитории - лекарственная форма для применения: а) наружного; б) внутреннего; в) парентерального; г) сублингвального; д) трансдермального.
2. Для пластификации суппозиторной массы, изготавливаемой с использованием масла какао, используют: а) вазелин; б) ланолин безводный; в) глицерин; г) масло вазелиновое; д) ланолин водный.
3. Если масса ректальных суппозитория не указана, их готовят массой: а) 1,5 г.; б) 6,0 г.; в) 3,0 г.
4. Если масса вагинальных суппозитория не указана, их готовят массой: а) 4,0 г.; б) 1,0 г.; в) 3,0 г.
5. При изготовлении суппозитория методом выливания в формы на гидрофильной основе, в отличие от жировой, при расчетах используют: а) выписанные количества фармацевтических субстанций; б) коэффициент пересчета; в) объем гнезда формы; г) значение обратного заместительного коэффициента; д) значение плотности основ.
6. При прописывании палочек в рецепте указывается: а) количество основы; б) длина палочки; в) диаметр палочки; г) количество палочек.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ»

1. Генеральная уборка асептического блока производится: а) 1 раз в день; б) 1 раз в неделю; в) 1 раз в месяц.
2. К инфузионным растворам предъявляют дополнительные требования: а) апиrogenности; б) изотоничности; в) изогидричности; г) изоионичности; д) изовязкостности.
3. Стерилизация - это полное уничтожение в объекте: а) живых микроорганизмов; б) продуктов жизнедеятельности микроорганизмов; в) мёртвых микроорганизмов; г) спор микроорганизмов; д) пыли.
4. Пирогенные вещества: а) имеют размер от 1 до 50 нм; б) хорошо растворяются; в) разрушаются при температуре стерилизации 132°C; г) легко проходят через фильтры с порами до 50 нм; д) термостабильны, не разрушаются при температуре стерилизации 120°C.
5. Обязательному фильтрованию в аптеке подлежат: а) растворы для новорожденных; б) растворы для внутреннего применения; в) растворы для инъекций; г) суспензии из термолабильных субстанций.
6. Вызывают дискомфорт глазные капли со значением pH: а) ниже 4,5; б) от 4,5 до 5,5; в) от 5,5 до 7,4; г) от 7,4 до 9,0; д) более 9,0.

ТЕМА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ»

1. Различают следующие фармацевтические несовместимости: а) физические; б) физико-химические; в) химические.
2. Количества субстанций, выписанных в рецепте, влияют на процессы взаимодействия ингредиентов: а) да; б) нет.
3. В лекарственной форме будет расслаивание при смешении масла касторового со спиртом этиловым концентрации: а) 95 %; б) 90 %; в) 70 %; г) 40 %.
4. Для мазей и линиментов характерны несовместимости, обусловленные главным образом: а) несмешиваемостью ингредиентов; б) отсыреванием или расплавлением смесей твердых субстанций; в) образованием эвтектических смесей; г) комплексообразованием; д) окислительно-восстановительными реакциями.
5. Не требуется согласование с врачом, когда для преодоления несовместимости необходимо: а) изменить технологию; б) заменить растворитель; в) значительно увеличить объем лекарственной формы; г) ввести небольшое количество вспомогательных веществ; д) изменить состав или количество действующих ингредиентов; е) заменить одну лекарственную форму другой; ж) разделить одну лекарственную форму на две.
6. В результате химической несовместимости в лекарственной форме могут происходить доступные наблюдению изменения внешнего вида: а) изменение окраски; б) помутнение; в) выделение газов; г) выпадение осадков; д) гидролиз.

3. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

РЕШИТЬ ЗАДАЧИ. ОЦЕНИТЬ ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РАБОТНИКА, ПРИНЯТЬ ПРАВИЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

ТЕМА «ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

1. Провизор принял от пациента рецепт врача, в прописи которого все фармацевтические субстанции указаны на русском языке, и передал его для изготовления лекарственного средства. Оценить действия провизора, принять правильное решение.

Алгоритм решения:

Провизор не выполнил требования постановления № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99». Он не имел права принимать рецепт для изготовления лекарственного средства, выписанный на русском языке, а тем более изготавливать лекарственное средство. Провизор был обязан погасить рецепт штампом «Рецепт недействителен», зарегистрировать в журнале учета неправильно выписанных рецептов врача, вернуть его пациенту и пояснить, почему лекарственное средство не может быть изготовлено и реализовано.

ТЕМА «ДОЗИРОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Emulsii ex oleis 100,0

Olei Menthae piperitae gtts XX

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Фармацевтический работник отмерил 30 капель масла мяты перечной откалиброванной пипеткой, на этикетке которой указано, что 1 стандартная капля соответствует 1,5 нестандартным, в 0,1 г - 7,6 капли. Оценить дозирование масла мяты перечной фармацевтическим работником, предложить правильное решение.

Алгоритм решения:

Фармацевтическим работником дозирование произведено правильно, так как 20 капель масла мяты перечной на стандартном каплемере соответствует 30 каплям откалиброванной пипетки:

1 стандартная капля – 1,5 нестандартных капель

20 стандартных капель – x нестандартных капель

$x = 20 \times 1,5 / 1 = 30$ капль

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ»

1. В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,1

Thiamini bromidi 0,05

Sacchari 0,5

Misce fiat pulvis

Da tales doses N 30

Signa. Внутреннее. По 1 порошку 2 раза в день.

Фармацевтический работник определил соотношение фармацевтических субстанций, так как они выписаны в разных количествах, а именно: количество сахара, которое необходимо взять по рецепту, составляет 15,0 г, а тиамина бромиды - 1,5 г. Учитывая общую массу порошка (19,5 г), выбрал ступку № 6, поместил 15,0 г сахара, измельчил и высыпал на капсулу, оставляя около 1,5 г сахара в ступке. Затем внёс 1,5 г тиамина бромиды, измельчил и смешал, добавил 3,0 г кислоты аскорбиновой. Измельчал в ступке около 3 мин, несколько раз снимая капсулаторкой порошковую смесь со стенок ступки и пестика, добавил ранее отсыпанный сахар, тщательно смешал. Проверил однородность и сыпучесть порошковой массы. Порошок развесил в вошенные капсулы с помощью весов ВР-1 по 0,65 г на 30 доз и упаковал в картонный контейнер. Оформил этикеткой «Порошки». Оценить технологию изготовления порошков фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Порошки изготовлены верно, с учетом принципа «от меньшего к большему» и правил изготовления сложных порошков. Оценка качества порошковой массы, упаковка и оформление соответствуют требованиями нормативных правовых актов.

2. В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Phenobarbitali 0,025

Coffeini 0,015

Natrii tetraboratis

Calcii gluconas aa 0,3

Misce fiat pulvis

Da tales doses N 20

Signa. По 1 порошку 3 раза в день

Фармацевтический работник отвесил в ступку 6,0 г натрия тетрабората, 0,5 г фенобарбитала, 0,3 г кофеина и 6,0 г кальция глюконата, смешал и развесил по 0,64 г. Порошки упаковал в бумажные капсулы. Поместил в коробку, наклеил этикетку «Порошки». Оценить технологию

изготовления порошков фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Технология порошков неверна: нарушен принцип изготовления сложных порошков с ингредиентами, прописанными в разных количествах - «от меньшего к большему». Для уменьшения потерь фармацевтической субстанции, прописанной в меньшем количестве, поры ступки следует затереть частью субстанции, прописанной в большем количестве.

В ступке растирают натрия тетраборат (кристаллический порошок), высыпая на капсулу и в затертой ступке вначале измельчают кофеин, затем фенобарбитал, частями добавляют кальция глюконат и натрия тетраборат, каждый раз тщательно перемешивая. Фармацевтический работник не выписал сигнатуру на фенобарбитал, не оформил дополнительными этикетками лекарственную форму.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

Например используем концентрированный раствор натрия бромида.

1. Раствор оказался крепче требуемого. Нужно было изготовить 2 л 20 % раствора натрия бромида. Анализ показал, что раствор содержит 23 % натрия бромида. Сколько надо добавить воды для получения 20 % раствора.

Расчет ведут по формуле:

$$X = \frac{A \times (C - B)}{B},$$

где X – количество воды очищенной свежеприготовленной, необходимое для разбавления приготовленного раствора в мл;

A - объем извлеченного раствора в мл;

B - требуемая концентрация раствора в %;

C - фактическая концентрация раствора в %.

$$X = \frac{2000 \times (23 - 20)}{20} = 300 \text{ мл}$$

Добавив к раствору натрия бромида 300 мл воды очищенной свежеприготовленной, получим раствор бромида натрия 20 % концентрации.

Расчет можем проверить. Было 2000 мл 23 % раствора натрия бромида, добавили 300 мл воды, общий объем равен 2300 мл, в котором находится 460,0 натрия бромида. Отсюда составляем пропорцию соотношения:

В 2300 мл конц. раствора содержится 460,0 г натрия бромида

В 100 мл конц. раствора содержится x г натрия бромида

$$X = \frac{460 \times 100}{2300} = 20\%,$$

следовательно, раствор после разбавления будет соответствовать требуемой концентрации.

2. Концентрированный раствор натрия бромида оказался слабее требуемого. Нужно было изготовить 2000 мл 20 % раствора натрия бромида.

Анализ показал, что раствор содержит 18 % натрия бромида. Сколько нужно добавить субстанции для получения 20 % раствора натрия бромида.

Расчет ведем по формуле:

$$X = \frac{A \times (B - C)}{100 \times \rho - B},$$

где: X - количество фармацевтической субстанции, которое следует добавить, в граммах;

A - объем изготовленного раствора, в мл;

B - требуемая концентрация раствора, в %;

C - фактическая концентрация раствора, в %;

ρ - плотность раствора, г/мл;

$$X = \frac{2000 \times (20 - 18)}{100 \times 1,1488 - 20} = 42,15 \text{ г}$$

Добавив к концентрированному раствору 42,15 г натрия бромида, получили раствор натрия бромида 20 % концентрации.

Расчет можем проверить. Объем 2000 мл раствора увеличился при добавлении 42,15 г натрия бромида 10,9 мл (соответственно расчету $42,15 \times 0,26$), то есть объем стал равен 2010,9 мл. В полученном объеме будет $360 + 42,15 = 402,15$ г натрия бромида.

Составляем пропорцию соотношения:

В 2010,9 мл конц. раствора содержится 402,15 г натрия бромида

В 100 мл конц. раствора содержится x г натрия бромида

$$X = \frac{402,15 \times 100}{2010,9} = 20\%$$

1. В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Phenoli 0,2

Camphorae 0,1

Olei Persicori 15,0

Misce. Da. Signa. По 2 капли в нос 3 раза в день

Что собой представляет жидкий фенол? Предложите оптимальный вариант технологии.

2. Фармацевтический работник при изготовлении 1 л 20 % раствора калия бромида отмерил в подставку 850 мл воды очищенной, растворил в ней 200,0 г калия бромида, профильтровал в стерильный стеклянный контейнер с притертой пробкой, проверил на отсутствие механических включений, оформил к реализации необходимой этикеткой. Оценить технологию изготовления раствора фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Концентрированный раствор изготовлен неудовлетворительно. Фармацевтический работник не учел, что концентрированные растворы

готовятся в асептических условиях на свежеперегнанной воде очищенной. Неправильно сделан расчет воды очищенной для изготовления раствора. С учетом плотности 20 % раствора калия бромид, равной 1,1438 г/мл, нужно взять воды:

$$(1000 \times 1,1438) - 200 = 944 \text{ г или } 944 \text{ мл.}$$

С учетом КУО калия бромид, равного 0,27 мл/г, нужно взять:

$$1000 - (200 \times 0,27) = 946 \text{ мл воды.}$$

Фармацевтический работник не передал провизору-аналитику на анализ концентрированный раствор, как это требуется в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь. Стерильный контейнер должен быть оранжевого стекла (калия бромид светочувствительная субстанция), не внес изготовленный раствор в «Книгу учета лабораторных и фасовочных работ».

3.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Sol. Formaldehydi 25 % 100 мл.

Da. Signa. По 1 чайной ложке на стакан воды для обмывания ног.

Фармацевтический работник в отпускной контейнер оранжевого стекла отмерил 32,4 мл воды очищенной и 67,6 мл раствора формальдегида. Оценить технологию изготовления раствора фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена верно. Фармацевтический работник при изготовлении раствора формальдегида исходил из фактического содержания - 37 %. Используя формулу разбавления растворов, он рассчитал количество стандартного раствора формальдегида, необходимое для изготовления лекарственной формы:

$$V = p \frac{a - b}{c} = \frac{25 \cdot 100}{37} = 67,56 \approx 67,6 \text{ мл}$$

Раствор формальдегида добавляется в последнюю очередь, так как раствор формальдегида - летучий и пахучий.

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАЧИ

Изготовить 1 л 20 % (1:5) раствора натрия бромида.

а) с использованием мерной посуды

Сначала производят расчет сухого натрия бромида:

20,0 г натрия бромида - на 100 мл конц. раствора

X г натрия бромида - на 1000 мл конц. раствора

$$X = \frac{20 \times 1000}{100} = 200,0 \text{ г}$$

В асептических условиях в стерильную мерную колбу отмеривают 500 мл свежеприготовленной воды очищенной, отвешивают 200,0 г натрия бромида, растворяют и объем раствора доводят свежеприготовленной водой очищено до 1000 мл.

б) с учетом коэффициента увеличения объема

Коэффициент увеличения объема бромида натрия, согласно Государственной фармакопеи Республики Беларусь, равен 0,26 мл/г.

Сначала производят расчет сухого натрия бромида, аналогичный первому способу:

20,0 г натрия бромида - на 100 мл конц. раствора

X г натрия бромида - на 1000 мл конц. раствора

$$X = \frac{20 \times 1000}{100} = 200,0 \text{ г}$$

Расчет свежеприготовленной воды очищено производят по формуле:

$$V_{H_2O} = 1000 - (200 \times 0,26) = 948 \text{ мл}$$

В подставку отмеривают 948 мл свежеприготовленной воды очищенной, растворяют отвешенные 200,0 натрия бромида.

в) с учетом плотности раствора

Плотность концентрированного раствора натрия бромида 1,1488 г/мл.

Расчет сухого натрия бромида аналогичен первому и второму способам:

20,0 г натрия бромида - на 100 мл конц. раствора

X г натрия бромида - на 1000 мл конц. раствора

$$X = \frac{20 \times 1000}{100} = 200,0 \text{ г}$$

Для расчета объема свежеприготовленной воды применяют формулу :

$$m_{H_2O} = \rho_{\text{раствора}} \times V_{\text{раствора}} - m_{\text{сх}}$$

$$m_{H_2O} = 1,1488 \times 1000 - 200,0 = 948,8 \text{ мл}$$

В асептических условиях в подставку отмеривают 948,8 мл свежеприготовленной воды очищенной, растворяют отвешенные 200,0 г натрия бромида.

1. Рассчитать количества фармацевтической субстанции и воды, которые следует взять для изготовления:

1. 3 л 40 % раствора глюкозы (КУО = 0,64; ρ = 1,1498);
2. 5 л 50 % раствора магния сульфата (КУО = 0,5; ρ = 1,2206);
3. 2 л 5 % раствора натрия гидрокарбоната (КУО = 0,3; ρ = 1,0031);
4. 5 л 20 % раствора калия бромида (КУО = 0,27; ρ = 1,1438);
5. 5 л 50 % раствора кальция хлорида (КУО = 0,58; ρ = 1,2066);
6. 2 л 20 % раствора натрия бромида (КУО = 0,25; ρ = 1,1488);
7. 3 л 10 % раствора натрия салицилата (КУО = 0,59; ρ = 1,0301);
8. 5 л 50 % раствора глюкозы (КУО = 0,64; ρ = 1,1857);
9. 1,5 л 10 % раствора кофеина-натрия бензоата (КУО = 0,65; ρ = 1,0341);
10. 1 л 10 % раствора барбитал-натрия (КУО = 0,64; ρ = 1,0350).

Примечание: КУО - коэффициент увеличения объема водного раствора, мг/л; ρ - плотность раствора, г/мл.

2. Произвести расчеты по разбавлению фармакопейных растворов:

1. Раствора водорода пероксида 2 % 120 мл.
2. Раствора пергидроля 5 % 200 мл.
3. Раствора, кислоты хлористоводородной 4 % 200 мл.
4. Раствора кислоты хлористоводородной 150 мл
5. Раствора кислоты хлористоводородной 2 % 180 мл
6. Раствора жидкости Букова 5 % 200 мл
7. Раствора алюминия ацетата основного 4 % 180 мл
8. Раствора аммиака 7 % 120 мл
9. Раствора аммиака 5 % 180 мл
11. Раствора формалина 10 % 200 мл
12. Раствора алюминия ацетата основного 5 % 200 мл
13. Раствора алюминия ацетата основного 10 % 150 мл
14. Раствора кислоты уксусной 50 % 250 мл
15. Раствора жидкости Букова 8 % 200 мл
16. Раствора кислоты хлористоводородной 2 % 200 мл

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ НЕВОДНЫХ РАСТВОРОВ»

1. В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Acidi salicylici 0,5

Sol. Iodi spirituosae 2 % 10 мл

Glyceroli 10,0

Spiritus aethylici 70% 50 мл

Misce. Da. Signa. Смазывать пораженные участки кожи.

Фармацевтический работник старировал сухой стерильный контейнер темного стекла, на тарирных весах отвесил 10,0 г глицерина, добавил 0,5 г салициловой кислоты, растворил при нагревании на водяной бане. Далее в подставке растворил в 10 мл 90 % спирта этилового 0,2 г йода, перенес в контейнер с глицерином и добавил 50 мл спирта этилового 70 %, взболтал, контейнер укупорил. Оформил этикеткой «Наружное», предупредительными этикетками «Хранить в темном месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать». При контроле установлено, что общий объем лекарственного средства - 68 мл. Оценить технологию изготовления раствора фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Раствор изготовлен неверно. Фармацевтический работник не учел особенностей изготовления 2 % растворов йода и правил дозирования вязких жидкостей. Следовало старировать пустой контейнер на весах, отвесить в нем 10,0 г глицерина. В подставке необходимо растворить йод в 10 мл 96 % спирта этилового. В другой подставке в 50 мл спирта этилового 70 %

растворить кислоту салициловую и добавить спиртовые растворы в контейнер с глицерином в последовательности по мере возрастания концентрации спирта. При оформлении раствора необходимо выписать сигнатуру, так как спирт этиловый находится на предметно-количественном учете и рецепт остается в аптеке.

ОБУЧАЮЩИЕ ЗАДАЧИ

Пример 1. Рассчитать количество 96,5 % спирта и воды для получения 1,0 л 70 % спирта.

$$X = 1,0 \times \frac{70}{96,5} = 0,725.$$

Следует взять 0,725 л 96,5 % спирта и довести до 1,0 л водой при условии, что температура смеси +20°C.

При изготовлении водно-спиртовых растворов используют спиртовые растворы различной концентрации. Расчет можно провести по формуле:

$$X = P \frac{B - C}{A - C},$$

где X - количество крепкого спирта, л;

P - количество водно-спиртового раствора, л нужной концентрации, % об.;

A - концентрация крепкого спирта, % об.;

B - концентрация в % об. нужная;

C - концентрация разбавленного (слабого) спирта, % об.

Пример 2. В аптеке имеется 40 и 95,6 % спирт этилового. Вычислить, какое количество следует взять, чтобы получить 1,0 л 70 % спирта этилового плотностью 0,8854 г/мл.

Алгоритм решения:

Переводим объемные проценты в массовые. По таблице ГФ РБ (вып. II, с. 918) находим:

40% об. соответствует 33,33 % масс;

70% об. соответствует 62,44 % масс;

95,6% об. соответствует 93,29 % масс.

Переводим 1 л 70% спирта этилового в массу:

$$1000 \text{ мл} \times 0,8854 \text{ г/мл} = 885,4 \text{ г}$$

По формуле разведения рассчитываем массы.

$$X_1 = 885,4 \times \frac{62,44 - 33,33}{93,29 - 33,33} = 429,9 \text{ г } 95,6 \text{ \% спирта этилового}$$

$$X_2 = 885,4 - 429,9 = 455,5 \text{ г } 40\% \text{ спирта этилового.}$$

Таким образом, для изготовления 1000 мл (885,4 г) 70 % спирта нужно взять 429,9 г 95,6 % спирта этилового и 455,5 г 40 % спирта этилового.

Концентрацию спирта определяют по плотности или по методике ГФ РБ с помощью пикнометров. Плотность рассчитывают по формуле:

$$\rho_{20^\circ} = \frac{(m_1 - m) \times 0,99823}{m_1 - m} + 0,0012,$$

где ρ_{20° - плотность в г/см³ при 20°C;

m - масса пустого пикнометра, г;

m_1 - масса воды очищенной с пикнометром, г;

m_2 - масса спиртоводного раствора с пикнометром, г;

0,99823 - плотность воды при 20 °С;

0,0012 - плотность воздуха при 20°С и барометрическом давлении (1013 гПа = 760 мм. рт. ст.). Рассчитанное значение плотности используют для определения крепости спирта по алкаголеметрической таблице ГФ РБ.

Пример 3. Проведена проверка полученного раствора спирта пикнометрически.

Установлено:

m - масса пустого пикнометра вместимостью 50 мл = 20,65 г;

m_1 - масса воды очищенной с пикнометром = 70,64 г;

m_2 - масса спиртоводного раствора с пикнометром = 67,05 г.

$$\rho = (67,05 - 20,65) \times 0,99823 / (70,64 - 20,65) + 0,0012 = 0,9277.$$

По таблице ГФ РБ находим крепость 51,2 % (об.).

Рассчитать количество спирта этилового:

1. Какое количество 96,4% спирта этилового следует взять для изготовления 500 мл 40% спирта этилового?
2. Какое количество 96% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 150 мл 70% спирта этилового?
3. Какое количество 96,3% спирта этилового следует взять для изготовления 200 мл 30% спирта этилового?
4. Какое количество 96,5% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 120 мл 55% спирта этилового?
5. Какое количество 90% спирта этилового следует взять для изготовления 300 мл 70% спирта этилового?
6. Какое количество 96% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 35 мл 30% спирта этилового?
7. Какое количество 96,5% спирта этилового следует взять для изготовления 50 мл 90% спирта этилового?
8. Какое количество 35% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 55 мл 30% спирта этилового?
9. Какое количество 96,4% спирта следует взять для изготовления 50 мл 12% спирта этилового?
10. Какое количество 60% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 75 мл 45% спирта этилового?
11. Какое количество 90% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 57 мл 65% спирта этилового?
12. Какому количеству (по массе) 96,5% спирта этилового соответствует 35 мл 40% спирта этилового?
13. Какое количество воды следует прилить к 3л 95% спирта этилового, чтобы получить 60% спирт этиловый?
14. Какому количеству (по массе) 96,3% спирта этилового соответствует 15 мл 60% спирта этилового?
15. Какое количество воды следует прилить к 15,8 мл 95% спирта этилового,

чтобы получить 30% спирт этиловый?

16. Какому количеству (по массе) 96,6% спирта этилового соответствует 87 мл 70% спирта этилового?

17. Какое количество 96% спирта этилового следует взять для изготовления 45 мл 15% спирта этилового?

18. Какому количеству (по массе) 96,5% спирта этилового соответствует 40 мл 60% спирта этилового?

19. Какое количество 96,1% спирта этилового следует взять для изготовления 120 мл 45% спирта этилового?

20. Какому количеству (по массе) 96,3% спирта этилового соответствует 50 мл 80% спирта этилового?

21. Какое количество 96% спирта этилового и воды следует взять для изготовления 50 мл 70% спирта этилового?

22. Какому количеству (по массе) 96,3% спирта этилового соответствует 10 мл 90% спирта этилового?

23. Какое количество 96% спирта этилового следует взять для изготовления 40 мл 70% спирта этилового?

24. Какому количеству (по массе) 96% спирта этилового соответствует 25 мл 90% спирта этилового?

25. Какое количество 90% спирта этилового следует взять для изготовления 100 мл 30% спирта этилового?

26. Какому количеству (по массе) 96,4% спирта этилового соответствует 30 мл 90% спирта этилового?

27. Какое количество 96,4 % спирта этилового и воды следует взять для изготовления 50 мл 65% спирта этилового?

28. Какому количеству (по массе) 96,4 % спирта этилового соответствует 40 мл 50 % спирта этилового?

Сделать расчеты:

а) Какое количество 95% спирта этилового следует взять для изготовления:

1) 500 мл 40% спирта этилового? 2) 200 мл 30% спирта этилового? 3) 100 мл 50% спирта этилового? 4) 700 мл 60% спирта этилового? 5) 200 мл 70% спирта этилового? 6) 50 мл 90% спирта этилового? 7) 120 мл 45% спирта этилового? 8) 300 мл 35% спирта этилового?

б) Какое количество 90% спирта этилового следует взять для изготовления:

9) 300 мл 70% спирта этилового? 10) 150 мл 40% спирта этилового? 11) 600 мл 70% спирта этилового? 12) 400 мл 50% спирта этилового? 13) 1000 мл 40% спирта этилового? 14) 300 мл 60% спирта этилового? 15) 100 мл 30% спирта этилового? 16) 150 мл 3% спирта этилового?

в) Какое количество 95% спирта этилового и воды следует взять для изготовления: 1) 150 мл 70% спирта этилового? 2) 200 мл 50% спирта этилового? 3) 300 мл 90% спирта этилового? 4) 400 мл 60% спирта этилового? 5) 100 мл 45% спирта этилового? 6) 250 мл 30% спирта этилового? 7) 120 мл 55% спирта этилового? 8) 400 мл 40% спирта этилового? 9) 500 мл 50% спирта этилового? 10) 1000 мл 90% спирта этилового?

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Sol. Acidihydrochlorici 2 ml

Pepsini 2,0

Aguae purificatae 100 ml

Misce.Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Фармацевтический работник отмерил в подставку 20 мл раствора кислоты хлористоводородной, растворил 2,0 г пепсина, добавил 100 мл воды очищенной. Взболтал до полного растворения. Профильтровал через бумажный фильтр в контейнере для реализации. Контейнер оформил этикеткой «Микстура». Оценить технологию изготовления раствора фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Фармацевтический работник не учел порядок смешивания компонентов прописи. Следовало в подставке 20 мл кислоты хлористоводородной 1:10 смешать с 80 мл воды очищенной и растворить в данном растворе 2,0 г пепсина. Затем процедить раствор пепсина через рыхлый ватный тампон в отпусковой контейнер оранжевого стекла. При оформлении раствора необходимо наклеить дополнительную этикетку «Хранить в прохладном месте».

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Sol. Protargoli 1 % 100 ml

Da. Signa. Для промывания носовой полости.

Фармацевтический работник отмерил 100 мл воды очищенной в широкогорлую подставку, отвесил на ручных весах 1,0 г протаргола, всыпал его в подставку, тщательно интенсивно перемешал, перенес раствор в стеклянный контейнер для реализации, взболтал до полного растворения протаргола. Контейнер оформил этикеткой «Наружное». Оценить технологию изготовления раствора фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Протаргол представляет собой коллоидный оксид серебра, защищенный продуктами гидролиза белка (содержание серебра 8-10 %). Он растворяется в воде, образуя коллоидные растворы. Раствор изготавливают, используя способность протаргола набухать в воде. Для этого фармацевтический работник должен был

насыпать протаргол тонким слоем на поверхность воды очищенной и оставить в покое до полного постепенного растворения. При обычном взбалтывании протаргола образуется пена и протаргол всплывает на поверхность в виде комочков. При необходимости раствор можно процедить через предварительно промытый комочек ваты.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ СУСПЕНЗИЙ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Sol. Natrii bromidi 0,5 % 120 ml

Camphorae 1,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Фармацевтический работник отмерил в подставку 5 мл раствора кофеина-натрия бензоата (1:10), 3 мл раствора натрия бромида (1:5) и 112 мл воды очищенной. В ступке измельчил 1,0 г камфоры с 0,5 г желатозы и 1 мл изготовленного раствора. Смыл пульпу в отпусковой контейнер оранжевого стекла. Контейнер оформил к реализации этикеткой «Микстура». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Нарушена последовательность отмеривания воды очищенной и концентрированных растворов, имеющихся на бюреточной установке. В первую очередь следует отмерить воду очищенную, затем концентрированный раствор кофеина-натрия бензоата (1:10) и в последнюю очередь концентрированный раствор натрия бромида (1:5). Камфора не измельчена со спиртом этиловым как трудноизмельчаемая субстанция. Неправильно рассчитано количество стабилизатора для камфоры, являющейся субстанций с резко выраженными гидрофобными свойствами. Для стабилизации камфоры требуется равное количество желатозы, то есть 1,0 г.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЭМУЛЬСИЙ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Emulsi oleosi 120,0

PhenylII salicylatis 2,0

Sirupi simlici 10 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Фармацевтический работник отвесил в выпарительную чашку 12,0 г масла подсолнечного, растворил при нагревании 2,0 г фенилсалицилата. В

ступке смешал 7,0 г желатозы с 10,5 мл воды очищенной, добавил по каплям при тщательном перемешивании раствор фенилсалицилата в масле до образования тонкой пульпы. К первичной эмульсии добавил при тщательном перемешивании 90,5 мл воды очищенной. Готовую эмульсию процедил через двойной слой марли в отпускной контейнер. Отвесил 10,0 г сахарного сиропа. Эмульсию оформил к реализации этикеткой «Микстура». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Фенилсалицилат следует вводить в состав эмульсии суспензионно, так как его антисептический эффект основан на образовании продуктов гидролиза, которого не произойдет в масляном растворе. Количество желатозы должно быть рассчитано с учетом фенилсалицилата. Сироп сахарный в рецепте выписан по объему. При учете сиропа сахарного по массе необходимо учитывать его плотность (1,3 г/мл) то есть следует взять его 13,0 г.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Infusi floris Helihrisum arenarii 150 ml

Magnii sulfatis 5,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Фармацевтический работник поместил 15,0 г цветков бессмертника в фарфоровый инфундирный стакан, добавил 150 мл воды очищенной, настаивал на кипящей водяной бане в течение 15 мин при периодическом помешивании и охлаждал при комнатной температуре 45 мин. Извлечение процедил в подставку через двойной слой марли и вату, сырье отжал и довел водой до объема 150 мл. В настое растворил 5,0 г магния сульфата, микстуру перенес в стеклянный контейнер для реализации, укупорил пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой, оформил этикеткой «Внутреннее» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Данная микстура изготовлена неудовлетворительно. Ошибка допущена при расчете количества воды, так как K_B цветков бессмертника = 2 мл, следовательно, воды необходимо взять 180 мл. До настаивания необходимо измельчать цветки бессмертника до 5 мм. Фарфоровый инфундирный стакан подогреть. После растворения магния сульфата микстуру необходимо процедить. При оформлении следует добавить предупредительную надпись

«Перед употреблением взбалтывать» или оформить одной этикеткой «Микстура».

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Camphorae 1,0
Olei Hyoscyami 20,0
Sol. fmmonii caustici 5 мл
Chloroformii 5,0
Misce. Da. Signa. Растирание для голени.

Фармацевтический работник поместил, в предварительно сполоснутый водой очищенной, отпускной контейнер, 1,0 г камфоры, затем после тарирования на технических весах отвесил туда же 20,0 г масла беленного, отмерил по 5 мл раствора аммиака и хлороформа, укупорил и взболтал. Оформил этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Перед употреблением взбалтывать». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Линимент изготовлен неправильно. Фармацевтический работник не учел физико-химические свойства входящих ингредиентов, правила дозирования летучих неводных жидкостей, а также особенности хранения данного линимента.

Для изготовления линимента следовало взять сухой отпускной контейнер, так как масло не смешивается с водой и растворимость камфоры при этом снижается, отвесить него камфору и масло беленное, взболтать до полного растворения. К полученному раствору добавить 5 мл раствора аммиака и снова тщательно взболтать до образования эмульсии светло-желтого цвета. Старировать контейнер с эмульсией на весах, отвесить 5,0 г хлороформа и все перемешать. Контейнер с линиментом плотно укупорить, оформить этикеткой «Наружное» и предупредительными надписями «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте» (камфора, раствор аммиака и хлорофо летучи, беленное масло светочувствительно) и «Перед употреблением взбалтывать».

2. В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Camphorae 0,3
Ephedrini hydrochloridi 0,05
Lanolini 5,0
Vaselini 10,0
Misce ut fiat unguenta.

Da. Signa. Мазь для носа.

Фармацевтический работник растер 0,3 г камфоры и 0,05 г эфедрина гидрохлорида с 5 каплями масла вазелинового, добавил частями ланолин, вазелин и все перемешал. Мазь переложил в широкогорлый контейнер для реализации, закры крышкой, оформил предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Мазь изготовлена неудовлетворительно. Фармацевтический работник не учел физико-химических свойств фармацевтических субстанций и нарушил правила их введения в основу. При изготовлении данной мази ментол, как субстанцию растворимую в липофильных основах, следовало растворить в расплавленном вазелине (в фарфоровой чашке при температуре не выше 45-50°C). Эфедрина гидрохлорид поместить в ступку и, учитывая его растворимость в воде (1:5), растворить в 4-5 каплях воды. Водный раствор эмульгировать ланолином, добавить раствор ментола в вазелине и все тщательно перемешать до однородности.

3.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Zinci oxydi

Amyli aa 5,0

Vasellini 10,0

Misce, fiat pasta

Da. Signa. Наносить на пораженные участки кожи.

Фармацевтический работник поместил в выпарительную чашку 10,0 г вазелина и расплавил его на водяной бане. В подогретую ступку далее поместил 5,0 г цинка оксида, 5,0 г крахмала и расплавленный вазелин, перемешал. Полученную массу перенес в контейнер для реализации. Оформил этикетками «Наружное», «Хранить в прохладном месте». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Фармацевтический работник не учел правила изготовления сложных порошков. Для достижения высокой дисперсности твердой фазы (содержание цинка оксида и крахмала 50 % от массы мази) и однородности пасты изготовление необходимо производить путем тщательного растирания порошкообразных субстанций с дальнейшим добавлением половины расплавленного вазелина, гомогенизацией до однородной массы. Далее добавить оставшуюся основу и перемешать до охлаждения.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Streptocidi 0,2

Ichthyoli 0,15

Olei Cacao quantum satis ut fiant suppositoriae N 20

Da. Signa. По 1 свече 3 раза в день.

Фармацевтический работник в ступке тщательно измельчил 4,0 г стрептоцида, по частям добавил 30,0 г масла какао с отвешенными 3,0 г ихтиола, перемешал, уминя суппозиторную массу. Сформировал брусок, разделил его на 20 равных частей выкатал свечи, упаковал их в вошеную бумагу, уложил в картонный контейнер с этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте». Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Фармацевтический работник не учел, что в рецепте масса свечи не обозначена и расчет следует проводить, исходя из средней массы, равной 3,0 г. Необходимо также полученную суппозиторную массу взвесить отметить ее в рецепте и в паспорте письменного контроля.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

~~Рп.~~ *Sol. Novocaini 0,25 % 200 мл*

Sterilisetur! Da. Signa. Для инфильтрационной анестезии.

Фармацевтический работник изготовил раствор новокаина с добавлением кислоты хлороводородной и простерилизовал его при 100°C в течение 10 мин. Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена неверно. Фармацевтический работник не произвел проверку доз (новокаин – список «Б»). Необходимо было в асептических условиях в стерильной подставке растворить 0,5 г новокаина в 200 мл стерильной воды для инъекций, добавить 12 капель 0,1 н раствора кислоты хлористоводородной, профильтровать раствор через стеклянный фильтр или стерильную фильтровальную бумагу и комок ваты в стерильный стеклянный контейнер нейтрального стекла. Контейнер необходимо просмотреть на белом и черном фоне устройства УК-2. При

отсутствии механических включений контейнер укупорить стерильной резиновой пробкой «под обкатку». На обвязке сделать надпись простым карандашом о составе и концентрации раствора, указать свою фамилию. Температурный режим и экспозиция стерилизации неверные. Стерилизация данного раствора проводится при 120°C в течение 8 мин. Этикетка синего цвета - «Для инъекций».

2.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Riboflavini 0,002

Acidum ascorbinici 0.05

Sol. Glucosi 2 % 10 мл

Misce. Da. Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Фармацевтический работник в асептических условиях отмерил пипетками 0,5 мл 10 % раствора кислоты аскорбиновой, 1 мл 20 % раствора глюкозы и 8,5 мл 0,02 % раствора рибофлавина в контейнер-пеницилинку нейтрального стекла. Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Глазные капли изготовлены неправильно, так как не обеспечено требуемое количество рибофлавина и не добавлен изотонирующий компонент - натрия хлорид. Следовало использовать комбинированные растворы:

- 10 % раствора кислоты аскорбиновой на 0,02 % раствора рибофлавина 0,5 мл

- 20 % раствора глюкозы на 0,02 % раствора рибофлавина 1 мл

- 10 % раствора натрия хлорида на 0,02 % раствора рибофлавина 0,5 мл

- 0,02 % раствора рибофлавина 8 мл

Общий объем 10 мл

Или растворить 0,05 г кислоты аскорбиновой, 0,05 г натрия хлорида и 0,2 г глюкозы в 10 мл 0,02 % раствора рибофлавина. Раствор профильтровать в контейнер-пеницилинку и простерилизовать при 120°C в течение 8 мин.

ТЕМА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ»

1.В аптеку поступил рецепт для изготовления лекарственного средства следующего состава:

Rp.: Acidi borici

Camphorae aa 2,0

Glyceroli 25,0

Misce. Da. Signa. Протирать лицо.

Фармацевтический работник растворил 2,0 г камфоры и 2,0 г кислоты борной в глицерине при нагревании на водяной бане, перенес раствор в стеклянный контейнер для реализации, оформил этикеткой «Наружное».

Оценить технологию изготовления лекарственной формы фармацевтическим работником, предложить рациональный способ изготовления, обосновать.

Алгоритм решения:

Лекарственная форма изготовлена не верно. Фармацевтический работник не учел растворимость субстанций в глицерине – камфора мало растворима в глицерине, легко в спирте этиловом (1:1); кислота борная медленно растворима в 5 частях глицерина. Поэтому предварительно необходимо в контейнере для реализации камфору растворить в 2-3 мл спирта этилового 90 %, добавить 25,0 г глицерина и 1,0 г кислоты борной, смесь нагреть при температуре 50-60⁰С до получения прозрачного раствора. На обороте рецепта нужно сделать отметку о добавлении спирта этилового 90 %.

4. ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ



ТЕМА «ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ТЕХНОЛОГИЮ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

1. Ознакомиться с Законом Республики Беларусь «О лекарственных средствах».
2. Изучить классификацию фармацевтических субстанций и группы лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках.
3. Изучить классификацию вспомогательных веществ.
4. Изучить классификацию лекарственных форм.

ТЕМА «ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

1. Ознакомиться с Законом Республики Беларусь «О здравоохранении».
2. Изучить должностные обязанности провизора-технолога.
3. Изучить составные части рецепта.
4. Оформить паспорт письменного контроля (ППК) на изготавливаемое лекарственное средство.

ТЕМА «ДОЗИРОВАНИЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. Изучить устройство весов ВСМ-100, тарирных весов и электронных весов, методику их разборки и монтажа. Ознакомиться с разновесами, применяемыми при взвешивании на ручных и тарирных весах. Провести перевязку ручных весов.
2. Провести метрологическую поверку чувствительности, верности и постоянства показаний тарирных весов.
3. Провести дозирование по массе сухих и жидких фармацевтических субстанций на ручных и тарирных весах, определить ошибку взвешивания.
4. Провести дозирование каплями жидких фармацевтических субстанций.

Алгоритм выполнения работы:

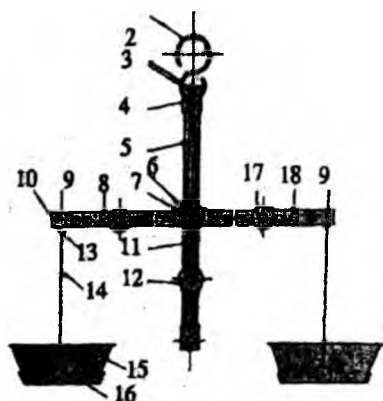
1.1. Устройство весов ВСМ-100.

Весы ВСМ-100 предназначены для взвешивания сухих сыпучих лекарственных средств от 0,05 г до 100,0 г (рис. 46).

1.2. Устройство тарирных весов.

Тарирные весы выпускаются с допустимой нагрузкой 200 г, 1 кг и 5 кг (рис. 47). Они состоят из равноплечего металлического коромысла (1) с двумя грузоподъемными и одной опорной призмой, основания (2) с вертикальной стойкой (3). На грузоподъемные призмы подвешены стремена (4) с лежащими на них съемными пластмассовыми чашками (5). В центре коромысла укреплен указательная стрелка (6), а на концах коромысла - два винта (7) с навин-

ченными на них гайками, которые служат для уравнивания ненагруженных весов. На стойке весов подвешен отвес (8), позволяющий проверить правильность установки весов на плоскости стола. Внизу к колонке прикреплена шкала с делениями (9). Среднее деление шкалы служит для указания равновесия весов при горизонтальном положении коромысла. Весы имеют арретир (10), позволяющий приводить весы как в рабочее (призмы находятся на подушках (11), так и в нерабочее состояние. Это предотвращает излишнее истирание призм. Стойка весов укреплена на основании (2). Снизу справа и слева в основание ввернуты ножки-винты (12), позволяющие устанавливать весы по отвесу строго горизонтально.

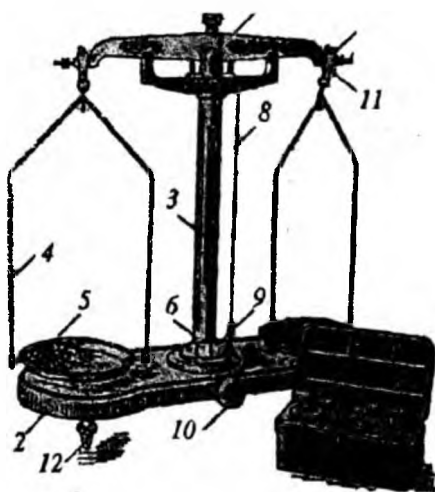


1 — кольцо; 2 — распорка; 3 — винт; 4 — щетка; 5 — стрелка; 6 — подушечка; 7 — опорная призма; 8 — коромысло; 9 — грузоприемные призмы; 10 — державки; 11 — хвостовик; 12 — груз; 13 — серьги; 14 — дужки; 15 — чашки; 16 — крестовина; 17 — грузы; 18 — винты.

Рис. 46 - Весы для сыпучих материалов (ВСМ).

1 — коромысло; 2 — основание; 3 — вертикальная стойка; 4 — стремяна; 5 — чашки; 6 — стрелка; 7 — винты с гайками; 8 — отвес; 9 — шкала; 10 — арретир; 11 — призмы с подушками; 12 — ножки-винты.

Рис. 47 - Весы тарирные на колонке (весы Мора).



1.3. Разновесы.

В аптеках применяют миллиграммовые, граммовые и килограммовые наборы гирь. Миллиграммовые гири изготавливаются из сплавов алюминия. Для того, чтобы избежать ошибок при выборе гирь, их изготавливают разной формы: треугольной (100 и 10 мг), квадратной (200 и 20 мг), шестиугольной (500 и 50 мг) с одной загнутой стороной (рис. 48).



Рис. 48 - Формы миллиграммовых гирь.

Граммовые гири изготавливают из стали или сплавов меди в форме прямых цилиндров с головками. С целью предохранения от окисления их никелируют или хромируют. Все гири следует брать только пинцетом во избежание их загрязнения. Для очистки гири можно промывать в слабых растворах спирта этилового.

1.4. Перевязка ручных весов.

Оборудование: шелковый шнур, весы ручные в разобранном виде.

Ход работы: отрезать четыре кусочка шелкового шнура, каждый длиной в две длины коромысла весов. На одном конце полученных отрезков шнура навязать, отступая на 1 см от конца, тугий узел (двойную или тройную петлю). Один из отрезков шнура продеть в одно из отверстий чашки по направлению снаружи внутрь чашки, пропустить его сквозь отверстие кольца серьги на конце коромысла и, наконец, через второе отверстие той же чашки по направлению изнутри наружу. На полученном свободном конце шнура навязать концевой узел. Второй отрезок шнура провести в третье отверстие чашки по направлению снаружи внутрь и пропустить его сквозь кольцо серьги. Отступив от конца на 1-1,5 см, закрепить свободный конец шнура узлом, охватывающим три других конца, идущих к чашке, подложив под петлю узла вспомогательную петлю из отдельного отрезка шелкового шнура.

Выворняв концы, закрепленные в отверстиях чашки таким образом, чтобы последняя висела совершенно ровно (то есть горизонтально), туго затянуть узел и свободным концом шнура плотно обмотать петли, пропущенные сквозь кольцо серьги, по направлению вверх, то есть от узла к кольцу серьги. Сделав 5-8 оборотов шнура и ровно уложив его витки, закрепить их новым узлом и, затянув последний, пропустить свободный конец шнура сквозь вспомогательную петлю. Выдернув из-под обвязки за концы вспомогательную петлю, провести под витки шнура его свободный конец и, потянув за него, выравнивать и уплотнить обвязку.

Таким же образом подвесить вторую чашку ручных весов.

2.1. Определение чувствительности весов.

Оборудование: весы ручные, весы тарирные с предельной максимальной нагрузкой 1 кг, разновесы.

Ход работы: убедившись, что весы установлены по отвесу, привести их в состояние равновесия, используя при необходимости, регулятор тары. От нулевого положения влево по шкале отметить точку, соответствующую 5 мм.

Проверку чувствительности провести для ненагруженных весов, для весов с грузом, соответствующим 1/10 максимальной нагрузки, для весов с грузом, соответствующим предельной нагрузке (1 кг).

В каждом случае при соответствующей нагрузке или при нагруженных весах перед добавлением груза-допуска весы привести в состояние равновесия. Нагрузить правую чашку весов разновесами, соответствующими табличным данным погрешностей (табл.38) и определить отклонения стрелки.

Стандартным отклонением считается отклонение стрелки от положения равновесия на 5 мм. Отклонение стрелки более 5 мм показывает высокую чувствительность весов. Отклонение стрелки на расстояние менее 5 мм недопустимо. Полученные при проверке данные внести в таблицу и сделать заключение (табл. 39).

Таблица 38 - Метрологические характеристики ручных и тарирных весов.

Типы весов	Нагрузка, г		Допускаемая погрешность, мг (\pm)		
	наибольшая	наименьшая	ненагружен. весы	при 1/10 предельной нагрузки	при наибольшей нагрузке
БР-1	1,0 г	0,02 г	2 мг	3 мг	5 мг
БР-5	5,0 г	0,10 г	2 мг	4 мг	10 мг
БР-10	10,0 г	0,5 г	5 мг	10 мг	40 мг
БР-20	20,0 г	1,0 г	3 мг	6 мг	20 мг
БР-50	50,0 г	2,0 г	5 мг	10 мг	40 мг
БР-100	100,0 г	5,0 г	5 мг	10 мг	50 мг
ВСМ-1	1,0 г	0,02 г	3 мг	5 мг	5 мг
ВСМ-5	5,0 г	0,10 г	3 мг	5 мг	10 мг
ВСМ-20	20,0 г	1,0 г	5 мг	10 мг	20 мг
ВСМ-100	100,0 г	5,0 г	10 мг	20 мг	50 мг
ВТК-1000	1000,0 г	50,0 г	20 мг	60 мг	100 мг
Т-1000	1000,0 г	50,0 г	20 мг	50 мг	200 мг
Т-5000	5000,0 г	200,0 г	50 мг	100 мг	500 мг
Т-200	200,0 г	10,0 г	8 мг	20 мг	60 мг
ВНО-1	1000,0 г	10,0 г	100 мг	200 мг	1,0 г
ВНО-2	2000,0 г	20,0 г	200 мг	400 мг	2,0 г
ВНО-5	5000,0 г	100,0 г	500 мг	1,0 г	5,0 г
ВНО-10	10 000,0 г	200,0 г	1,0 г	2,0 г	10,0 г

Ручные весы считают чувствительными, если при нахождении их в состоянии равновесия при нагрузках, равных максимальной и 1/10 нагрузки, а также при ненагруженных весах, грузик соответствующий величине допустимой погрешности, прибавленный на одну из чашек весов, выведет весы из со-

стояния равновесия настолько, что стрелка у ручных весов выйдет за пределы обоймицы не менее, чем на половину своей длины.

Таблица 39 - Проверка чувствительности тарирных весов.

Ненагруженные весы		При 1/10 максимальной нагрузке		При максимальной нагрузке	
Вес груза, равного допустимой погрешности, мг	Отклонение стрелки, мм	Вес груза, равного допустимой погрешности, мг	Отклонение стрелки, мм	Вес груза, равного допустимой погрешности, мг	Отклонение стрелки, мм

2.2. Проверка верности весов.

Оборудование: весы ручные, весы тарирные, разновесы.

Ход работы: на левую чашку весов помещают гирию, равную 1/10 максимальной нагрузки. На правую чашку ставят тарирный стакан с дробью и добиваются равновесия. Затем гирию и груз меняют местами. Если равновесие установилось - весы считают равноплечими. Если весы неравноплечи, то к более легкому грузу добавляют груз допуск. Для весов тарирных на колонке с предельной нагрузкой 1 кг - 60 мг, для ВСМ-100 - 10 мг. Весы должны прийти в состояние равновесия или отклонить стрелку в противоположную сторону. Если это не произойдет - весы неверны.

2.3. Проверка постоянства показаний весов.

Оборудование: весы ручные, весы тарирные, разновесы.

Ход работы: в одних и тех же условиях провести 3-хкратное взвешивание одной и той же массы. При одинаковых результатах показания весов считаются постоянными, при неодинаковых - фиксируется нарушение постоянства показаний. Для установки постоянства необходимо расположить грани призм строго параллельно и смазать подвижные контакты весов для уменьшения трения.

3.1. Взвешивание сухих субстанций на весах для сыпучих материалов.

Оборудование: весы ручные, разновесы.

Ход работы: отвесить на ручных весах 10 доз натрия гидрокарбоната по 0,5 г для наружного применения и упаковать в простые бумажные капсулы, придерживаясь следующего порядка:

- ✓ подготовить 10 бумажных капсул, сложив по несколько штук вместе, перегнуть один длинный край на 0,5 см и разложить капсулы на столе;
- ✓ взвесить фармацевтическую субстанцию, поместить в центр капсулы;
- ✓ выступающий край нижней, более широкой половины капсулы загнуть вверх и перекрыть его краем верхней узкой половины капсулы, затем загнуть вторую складку;
- ✓ полузакрытую капсулу перегнуть поперек, так чтобы порошок находился в центре, а свободные концы вложить один в другой, добиваясь, чтобы складка была посередине;

- ✓ если капсул несколько, их сложить тройками или пятерками и подготовить к реализации в коробках или пакетах, снабженных этикетками;
- ✓ пакет закрыть несколькими складками на тыльную сторону, а затем загнуть прямые углы в противоположном направлении;
- ✓ пакет скрепить каплей сургуча или резинкой, оформить этикеткой, с указанием названия лекарственного средства и его количества.

3.2. Взвешивание сухих субстанций на тарирных весах.

Оборудование: весы тарирные, разновесы.

Ход работы: отвесить 50,0 г сульфата натрия в бумажный пакет для внутреннего применения и оформить к реализации.

Взвешивание осуществить после этикетирования бумажного пакета и помещения его в раскрытом виде на правую чашку весов, прибавлением сыпучего лекарственного средства непосредственно из штангласа или при помощи целлулоидного скребка или «совочка», свернутого из бумаги. Уравновесить чашки весов, поместив на левую чашку нужный разновес. Указательный палец левой руки поместить на край чашки весов с взвешиваемой фармацевтической субстанцией таким образом, чтобы чувствовать приближение равновесия при взвешивании.

3.3. Взвешивание жидких субстанций.

Оборудование: весы тарирные, разновесы.

Ход работы: отвесить на тарирных весах 55,0 г глицерина и оформить к реализации «Наружное».

Подобранный контейнер поместить на правую чашку весов. На левую чашку поместить такой же контейнер или стаканчик для тарирования и путем постепенного прибавления дробы из другого стаканчика уравновесить чашки весов. После тарирования на левую чашку весов поместить нужные гири, а в контейнер постепенно, аккуратно налить из штангласа взвешиваемую жидкость. Указательным пальцем левой руки контролировать приближение равновесия. Горлышко штангласа не должно прикасаться к горлу контейнера. Во избежание порчи этикеток штангласов, последние во время взвешивания жидкости держать этикеткой вверх. По окончании взвешивания флакон укупорить пробкой и этикетировать.

3.4. Определение ошибки взвешивания.

Оборудование: весы ВСМ - 1, разновесы.

Ход работы: рассчитать относительную ошибку при взвешивании 0,9 г лекарственного средства.

Из таблицы допустимых погрешностей найти погрешность при максимальной нагрузке ВСМ-1, она равна 5 мг (0,005 г). Так как величины погрешностей даны только для 3 положений весов (ненагруженных, с 1/10 максимальной нагрузки и при максимальной нагрузке), то считать, что 0,9 г более близки по значению к 1,0 г, чем к 0 г или 0,1 г. Рассчитать ошибку взвешивания по формуле:

$$X = \frac{0,005 \times 100\%}{0,9} = 0,56\%$$

4. Дозирование каплями.

Оборудование: каплемеры.

Ход работы: отмерить каплями точно 3 мл лекарственного средства в градуированный цилиндр. После этого сделать пересчет капель на 1 мл и рассчитать соотношение капель из эмпирического и стандартного каплемеров, используя таблицу капель ГФ РБ (табл.40), показывающую количество в 1 мл жидких лекарственных средств по стандартному каплемеру.

Таблица 40 - Таблица капель.

№	Наименование	Количество капель		Масса 1 капли, мг
		в 1,0 г	в 1 мл	
1	Кислота хлористоводородная разведенная	20	21	50
2	Адонизид	35	34	29
3	Эфир медицинский	87	62	11
4	Вода очищенная	20	20	50
5	Хлороформ	59	87	17
6	Кордиамин	29	29	34
7	Экстракт боярышника жидкий	53	52	19
8	Экстракт крушины жидкий	39	40	26
9	Нашатырно - анисовые капли	56	49	18
10	Масло мяты перечной	51	47	20
11	Раствор адреналина гидрохлорида 0,1 %	25	25	40
12	Раствор ретинола ацетата масляный	45	41	22
13	Раствор иода спиртовой 5 %	49	48	20
14	Раствор иода спиртовой 10 %	63	56	16
15	Раствор нитроглицерина 1 %	65	53	15
16	Настойка полыни	56	51	18
17	Настойка красавки	46	44	22
18	Настойка ландыша	56	50	18
19	Настойка пустырника	56	51	18
20	Настойка мяты перечной	61	52	16
21	Настойка валерианы	56	51	18
22	Валидол	54	48	19

Примечания: Количество капель в 1,0 г и в 1 мл, масса 1 капли жидких лекарственных средств при 20°C по стандартному каплемеру с отклонением $\pm 5\%$

Пример 1. При откапывании настойки красавки с помощью эмпирического каплемера в 3 мл содержалось 180 капель, отсюда число капель в 1 мл лекарственного средства будет $180 : 3 = 60$. Соотношение капель из эмпирического и стандартного каплемера, при условии, что стандартный каплемер на 1 мл дает 44 капли настойки красавки, равно:

60 капель - 44 капли

х нестандартных капли - 1 ст.капля

$$x = \frac{60 \times 1}{44} = 1,36 \text{ капли}$$

На этикетке контейнера, имеющего эмпирический каплемер, должна быть сделана надпись:

Tinctura Belladonnae

1 стандартная капля = 1,36 нестандартных капли

1 мл = 60 нестандартных капли

0,1 мл = 6 нестандартных капли

Если в рецепте будет выписано 10 капель настойки красавки, то из данного эмпирического каплемера необходимо будет дать 14 капель, а в случае прописывания 0,2 мл настойки красавки - нужно откапать 12 капель.

Пример 2. При взвешивании 20 капель настойки пустырника по результатам 5 определений оказалось, что их средняя масса 0,5 г. Значит, в 1 г настойки содержится 40 капель. Затем по «Таблице капель» находят, что 1 г настойки пустырника содержит 56 стандартных капель:

56 стандартных капель = 40 нестандартных капель;

1 стандартная капля = x нестандартных капель

$$x = \frac{40 \times 1}{56} = 0,71 \text{ капель}$$

Для определения количества нестандартных капель в 1 мл используют найденное соотношение. В 1 мл настойки пустырника по стандартному каплемеру содержится 51 капля. В 1 мл настойка по эмпирическому каплемеру содержится:

$51 \times 0,71 = 36$ нестандартных капель = 1 мл;

0,1 мл = 0,36 нестандартных капель.

Для калибруемой пипетки составляют этикетку:

Tinctura Leonuri

1 стандартная капля = 0,71 нестандартных капли

1 мл = 36 нестандартных капли

0,1 мл = 3,6 нестандартных капли

Следовательно, если врач в рецепте выписал 30 капель настойки пустырника, то нестандартным каплемером следует отмерить (в данном случае):

$$30 \times 0,71 = 21 \text{ каплю.}$$

Если выписано 0,5 мл, то отмеривают:

$$\frac{0,5 \times 3,6}{0,1} = 1,8 \text{ капель.}$$

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ПОРОШКОВ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.
2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.
3. Оценить качество изготовленных порошков.

4. Оформить порошки к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

1. **Выписан рецепт:**

*Rp.: Acidi ascorbinici 0,1
Thiaini bromidi 0,05
Sacchari 0,5
Misce fiat pulvis
Da tales doses N 30*

Signa. Внутреннее. По 1 порошку 2 раза в день.

Свойства ингредиентов: кислота аскорбиновая (Acidum ascorbinicum) - белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Сахар (Saccharum) - бесцветные кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса. Тиамин бромид (Thiaini bromidum) - белый или со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: выписана твердая лекарственная форма для внутреннего применения, представляет собой сложный дозированный порошок, выписанный распределительным способом, с фармацевтическими субстанциями, отличающимися прописанными количествами. По дисперсологической классификации - это всесторонне свободная мелкодисперсная система без дисперсионной среды и с твердой дисперсной фазой (мелкоизмельченные частицы фармацевтической субстанции различного размера и формы).

Проверка правильности выписывания рецепта, доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: субстанций наркотических, психотропных, списков «А» и «Б», в прописи нет. Рецепт оформлен штампом организации здравоохранения, личной печатью и подписью врача согласно *Постановлению МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г «Правила выписывания рецептов и реализации населению наркотических лекарственных средств и специальных рецептурных бланков»*. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля (рис. 49):

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата	Кислоты аскорбиновой:
№ рецепта	$0,1 \cdot 30 = 3,0$
Sacchari 15,0	Тиамин бромид:
Thiaini bromidi 1,5	$0,05 \cdot 30 = 1,5$
<u>Acidi ascorbinici 3,0</u>	Сахара: $0,5 \cdot 30 = 15,0$
m общ. = 19,5	Развеска: $0,1 + 0,5 + 0,05 = 0,65$
0,65 № 30	Общая масса: $15,0 + 1,5 + 3,0 = 19,5$
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

УП «ФАРМАЦИЯ» Аптека № 23	
Борьба от детей № 34	ВНУТРЕННЕЕ Гр. Шепелеву А. И. Растворить в ½ стакана воды. «10» 03 2013 г. годен до 20.03.2013 г.
	Хранить в сухом месте

Аптека № 23 Рецепт № 34	
Паспорт письменного контроля	
Натрия сульфата	25,0
m=	25,0
Изготовил	Иванова
Проверил	Сидорова
Дата	10.03.2013 г.

Рис. 49 – Образец оформления этикетки и паспорта письменного контроля на порошки.

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: так как фармацевтические субстанции выписаны в разных количествах, необходимо определить их соотношение. Количество сахара, которое необходимо взять по рецепту, составляет 15,0, а бромида тиамина, вещества выписанного в меньшем количестве, - 1,5. Следовательно, соотношение субстанций - 1:10, что превышает соотношение 1:5. Субстанции необходимо добавлять в ступку не превышая соотношение 1:5 и смешивать.

Для выбора номера ступки учитывают общую массу порошка - 19,5, что близко к оптимальной нагрузке ступки № 6 (таблица 6).

Для определения субстанции, которую первой помещают в ступку, учитывают, что все субстанции кристаллические, но выписаны в различных количествах. Поскольку тиамин бромид выписан в самом маленьком количестве по сравнению с другими лекарственными средствами, то начинать измельчение с него нецелесообразно, потому что его потери будут самые большие. В рецепте прописано вспомогательное вещество - сахар, его помещают в ступку первым и затирают им поры ступки. Вторым, по принципу от меньшего к большему, вносят в ступку тиамин бромид, как субстанцию, выписанную в наименьшем количестве.

В ступку № 6 помещают 15,0 сахара, измельчают и высыпают на капсулу, оставляя около 1,5 сахара в ступке. Вносят 1,5 тиамин бромид (соотношение 1:1), измельчают и смешивают. Добавляют 3,0 кислоты аскорбиновой (соотношение 1:1). Измельчают в ступке около 3 мин, несколько раз снимая капсуляторкой порошковую смесь со стенок ступки и пестика. Добавляют ранее отсыпанный сахар. Тщательно смешивают. Проверяют однородность визуально по наличию отдельных видимых частиц при надавливании пестиком на поверхность порошка. Сыпучесть проверяют визуально при высыпании из готовленного порошка с капсуляторки в ступку.

Порошок развешивают с помощью весов ВР-1 по 0,65 на 30 доз и упаковывают в парафинированные капсулы, так как кислота аскорбиновая -

окисляющаяся, гигроскопическая субстанция; сахар и тиамин бромид - гигроскопичные субстанции..

Оценка качества лекарственного средства.

Органолептический контроль: порошок белого цвета, кисловато-сладкого вкуса, с характерным запахом тиамина бромида.

Однородность порошков: порошок по внешнему виду однородный.

Отклонение в массе отдельных порошков: развеска порошков по $0,65 \pm 0,026$, что соответствует нормам допустимых отклонений *Государственной фармакопеи Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: порошки помещают в бумажный пакет, наклеивают номер рецепта. Оформляют этикетками «Внутреннее», «Беречь от детей», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C ».

Контроль правильности упаковки и маркировки: порошки упакованы в парафинированные капсулы. Отдельные дозы аккуратно завернуты в капсулы и уложены в пакет. При переворачивании капсул порошки не просыпаются.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (*согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г*.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

2. Выписан рецепт:

<i>Rp.: Atropini sulfatis</i>	<i>0,0003</i>
<i>Papaverini hydrochloridi</i>	<i>0,04</i>
<i>Anaesthesini</i>	<i>0,15</i>
<i>Natrii sulfatis</i>	<i>0,2</i>
<i>Misce fiat pulvis</i>	
<i>Da tales doses N 30</i>	

Signa. Внутреннее. По 1 порошку 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: атропина сульфат (*Atropini sulfas*) - белый кристаллический или зернистый порошок без запаха, список «А». Папаверина гидрохлорид (*Papaverini hydrochloridum*) - белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса, список «Б». Анестезин (*Anaesthesinum*) - белый кристаллический порошок без запаха. Натрия сульфат (*Natrii sulfas*) - бесцветные, прозрачные, выветривающиеся на воздухе кристаллы горько-соленого вкуса.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: выписана твердая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой сложный дозированный порошок, выписанный распределительным способом, с фармацевтической субстанцией списка «А» - атропина сульфатом в малом количестве

(менее 0,05 г на весь порошок), и субстанциями списка «Б» - папаверина гидрохлоридом и анестезином, а также крупнокристаллической субстанцией - натрия сульфатом. По дисперсологической классификации - это всесторонне-свободная мелкодисперсная система без дисперсионной среды и с твердой дисперсной фазой (мелкоизмельченные частицы фармацевтических субстанций различного размера и формы).

Проверка правильности выписывания рецепта, доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации:

Атропина сульфат: высшая разовая доза - 0,001 г, высшая суточная доза - 0,003 г. В рецепте разовая доза 0,0003 г, суточная доза 0,0009 г - не превышены. Папаверина гидрохлорид: высшая разовая доза - 0,2 г, высшая суточная доза - 0,6 г. В рецепте разовая доза 0,04 г, суточная доза 0,12 г - не превышены. Анестезин: высшая разовая доза - 0,5 г, высшая суточная доза - 1,5 г. в рецепте разовая доза 0,15 г, суточная доза 0,45 г - не превышены.

Правильно выписанный рецепт должен быть оформлен штампом организации здравоохранения, печатью «Для рецептов», личной печатью и подписью врача согласно *Постановлению МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г*

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Выдал:	Атропина сульфата:
Triturationis Atropini sulfatis	$0,0003 \cdot 30 = 0,009$
(1 : 100) 0,9	Тритурации атропина сульфата:
Дата Подпись	(1 : 100) $0,009 \cdot 100 = 0,9$
Получил:	Папаверина гидрохлорида:
Triturationis Atropini sulfatis	$0,4 \cdot 30 = 1,2$
(1 : 100) 0,9	
Дата Подпись	Анестезина: $0,15 \cdot 30 = 4,5$
Дата № рецепта	Натрия сульфата: $0,2 \cdot 30 = 6,0$
Natrii sulfatis 6,0	Развеска:
Triturationis Atropini sulfatis	$(0,9 + 1,2 + 4,5 + 6,0) : 30 = 0,42$
(1 : 100) 0,9	Общая масса порошка:
Papaverini hydrochloridi 1,2	$0,9 + 1,2 + 4,5 + 6,0 = 12,6$
<u>Anaesthesini 4,5</u>	
m общ 12,6	
0,42 № 30	
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: учитывая, что общая масса порошков 12,6 г, выбирают ступку № 5 (табл. 6). На ручных весах ВР-20 отвешивают 6,0 г натрия сульфата, помещают в ступку и измельчают первым, потому что это крупнокристаллическая субстанция и ее потери в порох ступки наименьшие. Отсыпают измельчен-

ный натрия сульфат на вспомогательную капсулу, оставляя около 0,9 г в ступке. Соблюдая правила работы с наркотическими средствами, психотропными веществами и субстанциями списков «А» и «Б», провизор-технолог в присутствии фармацевта отвешивает 0,9 г тритурации атропина сульфата 1:100 на отдельных весах и отмечает на оборотной стороне паспорта письменного контроля и рецепта. Тритурацию помещают в ступку с измельченным натрия сульфатом, тщательно смешивают. Затем на ручных весах ВР-5 отвешивают папаверина гидрохлорид 1,2 г, измельчают и смешивают, и анестезина 4,5 г, измельчают и смешивают до получения однородного порошка. Добавляют с капсулы ранее отсыпанный измельченный натрия сульфат. Тщательно перемешивают. Проверяют однородность и сыпучесть порошка. Однородность проверяют визуально (при надавливании пестиком на поверхность порошка не обнаруживаются отдельных видимых частиц). Сыпучесть проверяют визуально при высыпании изготовленного порошка с капсуляторки в ступку. Развешивают на 30 доз по 0,42 г на ручных весах ВР-1.

Оценка качества лекарственной формы.

Органолептический контроль: порошок белого цвета, вкус горько-соленый, без запаха.

Однородность порошков: порошок по внешнему виду однородный.

Отклонение в массе отдельных порошков: развеска порошков по $0,42 \pm 0,02$, что соответствует нормам допустимых отклонений *Государственной фармакопеи Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: порошки упаковывают в парафинированные капсулы, поскольку атропина сульфат и натрия сульфат - выветривающиеся на воздухе субстанции. Порошки помещают в бумажный пакет, наклеивают номер рецепта, выписывают сигнатуру. Оформляют этикетками («Внутреннее», «Обращаться с осторожностью», «Беречь от детей», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C »). Лекарственная форма опечатывается сургучом и хранится до реализации в отдельном запирающемся на ключ шкафу. Рецепты на лекарственные средства, содержащие фармацевтические субстанции списка «А», хранят в аптеке 1 год, не считая текущего года в соответствии с *постановлением МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г.*

Контроль правильности упаковки и маркировки: порошки упакованы в парафинированные капсулы. Отдельные дозы аккуратно завернуты в капсулы и уложены в пакет. При переворачивании капсул порошки не просыпаются.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, дозы не превышены и соответствуют возрасту пациента, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*). В рецепте красным карандашом подчеркнута фармацевтическая субстанция списка «А». На паспорте письменного контроля и оборотной стороне рецепта

указано количество субстанций списка «А», тритурации и подписи провизора-технолога и фармацевта. Оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

3. Выписан рецепт:

Rp: Extracti Belladonnae 0,01

Bismuti subnitrat

Natrii hydrocarbonatis ana 0,2

Misce fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: экстракт красавки (*Extractum Belladonnae*) - густая масса темно-бурого цвета, своеобразного запаха, список «Б». Висмута нитрат основной (*Bismuti subnitratis*) - белый аморфный порошок без запаха. Натрия гидрокарбонат (*Natrii hydrocarbonas*) - белый кристаллический порошок без запаха, слабо щелочного вкуса, устойчив в сухом воздухе, медленно разлагается во влажном воздухе.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: выписана твердая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая сложный дозированный порошок, выписанный распределительным способом, с экстрактом красавки списка «Б». В рецепте прописан легковесный порошок висмута нитрат. Висмута нитрат и натрия гидрокарбонат выписаны в равных количествах. Поры ступки и пестика затираем натрия гидрокарбонатом. Так как в рецепте не указан вид экстракта, за основу берем густой экстракт. Если заменить его на сухой, то последнего берем в 2 раза больше. По дисперсологической классификации - это всесторонне-свободная мелкодисперсная система без дисперсионной среды и с твердой дисперсной фазой (мелкоизмельченные частицы фармацевтических субстанций различного размера и формы).

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: экстракт красавки: высшая разовая доза - 0,05г, высшая суточная доза - 0,015 г. В рецепте разовая доза 0,015 г, суточная доза 0,045 г – не превышены.

Правильно выписанный рецепт должен быть на бланке формы 1, оформлен штампом организации здравоохранения, заверен личной печатью и подписью врача согласно *Постановлению МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г.*

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата	Экстракта красавки густого 1 : 1:
№ рецепта	0,01 × 10=0,1
Natrii hydrocarbonatis 2,0	Висмута нитрата: 0,2 × 10=2,0
Extracti Belladonnae spissi	Натрия гидрокарбоната:
1:1 0,1	0,2 × 10=2,0
Bismuti subnitratis 2,0	

т общ. 4,1

0,41 № 10

Изготовил (подпись)

Проверил (подпись)

Реализовал (подпись)

Развеска: $(0,1 + 2,0 + 2,0) : 10 = 0,41$

Общая масса порошка:

$0,1 + 2,0 + 2,0 = 4,1$

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: учитывая, что общая масса порошков 4,1 г, выбирают ступку № 4. На ручных весах отвешивают 2,0 г натрия гидрокарбоната, помещают в ступку и измельчают первым, потому что его абсолютные потери в порах ступки наименьшие (потери натрия гидрокарбоната в ступке № 1 составляют 11 мг, висмута нитрата основного - 42 мг). Затем отвешивают 2,0 г висмута нитрата и смешивают с натрия гидрокарбонатом. В ступке оставляют небольшое количество смеси или двойное по отношению к массе навески густого экстракта. Соблюдая правила работы с экстрактами, вырезают из фильтровальной бумаги два одинаковых кружка диаметром около 2 см, помещают на ручные весы и уравнивают. Навеску экстракта кладут на середину кружка фильтровальной бумаги так, чтобы не испачкать шнуры весов, прибавляют или удаляют экстракт только после снятия кружка с чашки весов. Для отделения бумаги наружную поверхность ее смачивают несколькими каплями спирта этилового 20 %. Густой экстракт красавки с головки пестика переносят на часть порошка, находящегося в ступке путем осторожного, без сильного надавливания на пестик, вращения и растирания. Порошковую массу растирают до равномерного окрашивания, а затем смешивают с остальной массой порошка до получения однородной массы. Однородность проверяют визуально (при надавливании пестиком на поверхность порошка не обнаруживается отдельных видимых частиц). Сыпучесть проверяют визуально при высыпании приготовленного порошка с капсулаторки в ступку. Развешивают на 10 доз по 0,41 г на ручных весах ВР-1.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: порошок буроватого цвета, вкус солоноватый, вязущий. Запах слабый своеобразный.

Однородность порошков: порошок по внешнему виду однородный.

Отклонение в массе отдельных порошков: развеска порошков по $0,41 \pm 0,02$ на 10 доз. Отклонения соответствуют нормам допустимых отклонений *Государственной фармакопеи Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: порошки развешивают в парафинированные, вошьенные или твердые желатиновые капсулы, поскольку экстракт красавки гигроскопичная субстанция, а гидрокарбонат натрия неустойчив во влажном воздухе. Порошки упаковывают в бумажный пакет или коробочку, наклеивают номер рецепта и оформляют этикетками «Внутреннее», «Обращаться с осторожностью», «Беречь от детей», «Хранить в прохладном месте при температуре $8^{\circ}\text{C} - 15^{\circ}\text{C}$ ».

Контроль правильности упаковки и маркировки: порошки упакованы в парафинированные капсулы. Отдельные дозы аккуратно завернуты в капсу-

лы и уложены в пакет. При переворачивании капсул порошки не просыпаются.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, дозы не превышены и соответствуют возрасту пациента, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав растворов входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.

2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.

3. Оценить качество изготовленных растворов.

4. Оформить растворы к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

1. Выписан рецепт:

Rp.: Kalii iodidi 10,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: калия йодид (Kalii iodidum) - бесцветные или белые кубические кристаллы, мелкокристаллический светочувствительный порошок без запаха, солоно-горького вкуса, во влажном воздухе отсыревает. Растворим в 0,75 частях воды.

Совместимость ингредиентов прописи: пропись включает одну фармацевтическую субстанцию - калия йодид.

Характеристика лекарственной формы: жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая истинный водный раствор легко-растворимой светочувствительной фармацевтической субстанции - калия йодида.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: указанные субстанции в рецепте отсутствуют. Рецепт выписан правильно. Имеется штамп организации здравоохранения, а также подпись и личная печать врача.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:

Дата № рецепта

Оборотная сторона паспорта письменного контроля:

Воды очищенной:

Aquae purificatae 198 ml
Kalii iodidi 10,0 КУО 0,25
V общ. = 200 мл
Изготовил (подпись)
Проверил (подпись)
Реализовал (подпись)

$$200 - (10 \cdot 0,25) = 197,5 = 198 \text{ мл}$$

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: объем раствора - 200 мл, количество сухих компонентов по прописи - 10,0 г, что составляет 5 %. Количество воды очищенной для растворения калия йодида рассчитывают с учетом КУО раствора, равного для йодида калия 0,25 мл/г.

Воды очищенной следует взять: $200 \text{ мл} - (10 \times 0,25) = 197,5 = 198 \text{ мл}$.

В подставку отмеривают 198 мл воды очищенной и растворяют в ней 10,0 г калия йодида при перемешивании. Калия йодид очень легко растворим в воде. После полного растворения калия йодида раствор процеживают через рыхлый ватный тампон.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: бесцветный раствор, слабогорького вкуса, без запаха. Механические включения отсутствуют.

Объем раствора 200 ± 4 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (± 2 %) в соответствии с требованиями *Государственной фармакопеи Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: отпускной контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой. На контейнер наклеивают номер рецепта и этикетки: «Внутреннее», «Хранить в защищенном от света месте».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем отпускного контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы. Раствор укупорен плотно.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

2. *Выписан рецепт:*

Rp.: Sol. Kalii bromidi 20 % - 1000 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: калия бромид (*Kalii bromidum*) - бесцветные или белые блестящие кристаллы, или мелкокристаллический светочувствительный порошок без запаха, соленого вкуса, легко растворим в воде. **Технология изготовления концентрированного раствора:** для изготовления 1 л 20 % раствора калия бромида нужно взять 200 г калия бромида.

$$20 \text{ г} - 100$$

$$x \text{ г} - 1000 \quad x = (20 \cdot 1000) : 100 = 200,0$$

Расчет количества воды:

✓ изготовление раствора с помощью мерной посуды: изготовление концентрированных растворов ведут в асептических условиях. В мерную колбу на 1 л отмеривают 500 мл воды очищенной свежеперегнанной, помещают отвешенные на тарирных весах 200 г калия бромида и растворяют. Затем водой доводят до 1 л.

✓ изготовление с учетом коэффициента увеличения объема (КУО): для калия бромида КУО = 0,27 мл/г, тогда количество воды для изготовления 1 л раствора калия бромида будет равно:

$$1000 - (200 \cdot 0,27) = 946 \text{ мл.}$$

В стерильную подставку отмеривают 946 мл свежеперегнанной воды и в ней растворяют 200 г калия бромида.

✓ с учетом плотности: плотность 20 % раствора калия бромида равна 1,1468 г/мл, тогда количество воды для получения 1 л 20 % раствора калия бромида будет равно:

$$(1000 \times 1,1438) - 200 = 944 \text{ г или } 944 \text{ мл,}$$

так как плотность воды равна 1, в стерильную подставку отмеривают 944 мл свежеперегнанной воды и в ней растворяют 200 г калия бромида.

Изготовленный концентрат калия бромида подвергают полному химическому анализу. Содержание калия бромида должно быть в пределах $20 \pm 0,4$ %. Результаты анализа регистрируются в «Журнале регистрации результатов контроля» в соответствии с указаниями *Государственной фармакопеи Республики Беларусь*.

Концентрация раствора при количественном определении может оказаться выше или ниже требуемой, тогда необходимо исправить концентрацию, то есть разбавить или укрепить раствор.

После повторного (положительного) анализа раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр в стерильный контейнер оранжевого стекла (калия бромид - светочувствительная субстанция) с притертой пробкой. Изготовленный раствор проверяют на отсутствие механических включений.

Маркировка, хранение и учет концентрированного раствора: оформляют этикеткой с наименованием раствора и его концентрации, № серии, даты изготовления, подписи лица, изготовившего раствор, № анализа и подписи провизора-аналитика.

Срок хранения концентрированного раствора калия бромида в защищенном от света места при комнатной температуре не более 20 суток.

Изготовленный раствор регистрируется в «Книге учета лабораторных и фасовочных работ».

Оценка качества лекарственной формы:

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем отпускного контейнера оранжевого стекла соответствует объему концентрированного раствора калия бромида. Укупорен притертой пробкой.

Механические включения отсутствуют.

Концентрация раствора $20 \pm 0,4 \%$, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 2 \%$).

Анализ документации: изготовление и анализ раствора зарегистрированы в «Книге учета лабораторных и фасовочных работ» и в «Журнале регистрации результатов полного химического контроля концентратов...», расчеты произведены верно.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

3. Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Natrii bromidi 20 % - 500 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: натрия бромид (Natrii bromidum) - бесцветные или белые блестящие кристаллы, или мелкокристаллический светочувствительный порошок без запаха, соленого вкуса, легко растворим в воде.

Технология изготовления концентрированного раствора:

1. Анализом установлено, что изготовленный раствор оказался крепче требуемого - 23 %. Норма допустимого отклонения составляет не более $\pm 2 \%$, а в нашем случае +15 %. Следовательно, необходимо разбавить раствор.

Разбавление проводят по формуле:

$$x = \frac{a \cdot (c - b)}{b},$$

где x – количество воды, необходимое для разбавления раствора, мл;

a – количество изготовленного раствора, мл;

b – требуемая концентрация раствора, %;

c – фактическая концентрация раствора, %.

$$\text{Тогда } x = \frac{500 \cdot (23 - 20)}{20} = 75 \text{ мл}$$

Проверка расчета: после добавления 75 мл воды общий объем станет 575 мл, а количество фармацевтической субстанции останется 115 г. Можно составить соотношение, что в 575 мл раствора содержится 115 г субстанции, а в 100 мл раствора содержится X натрия бромида.

$$X = \frac{115 \cdot 100}{575} = 20 \%$$

Таким образом, для исправления концентрации к 500 мл изготовленного раствора натрия бромида необходимо добавить 75 мл воды.

2. Анализом установлено, что изготовленный концентрированный раствор натрия бромида оказался 18 % вместо 20 %. Отклонение составляет - 10 %. Следовательно, изготовленный концентрированный раствор необходимо довести до требуемой концентрации добавлением натрия бромида.

Укрепление раствора производят по формуле:

$$x = \frac{a \cdot (b - c)}{100 \cdot \rho - b},$$

где x – количество фармацевтической субстанции для укрепления раствора, г;

ρ – плотность раствора требуемой концентрации, г/мл;

a – количество изготовленного раствора, мл;

b – требуемая концентрация раствора, %;

c – фактическая концентрация раствора, %.

Плотность 20 % раствора натрия бромида равна 1,148 г/мл, тогда

$$X = \frac{500 \cdot (20 - 18)}{100 \cdot 1,148 - 20} = 10,5 \text{ г}$$

Таким образом, для исправления концентрации в 500 мл полученного раствора растворяют 10,5 г натрия бромида.

Проверка расчета: объем изготовленного концентрированного раствора увеличится при добавлении 10,5 г натрия бромида на:

$$10,5 \times 0,26 = 2,73.$$

То есть станет равен 502,73 мл. В полученном объеме будет:

$$90 + 10,5 = 100,5 \text{ натрия бромида.}$$

Составляем пропорцию соотношения:

В 502,73 мл раствора содержится 100,5 г натрия бромида.

В 100 мл раствора содержится X г натрия бромида.

$$X = \frac{100,5 \cdot 100}{502,73} = 20 \%$$

После укрепления или разбавления раствор повторно проверяют на содержание действующего вещества и в случае положительного анализа раствор фильтруют.

4. Выписан рецепт:

Rp.: Codeini phosphates 0,15

Natrii bromidi 2,0

Natrii benzoatis 3,0

Aquae purificatae 180 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: кодеина фосфат (Codeini phosphas) - белый кристаллический порошок, легко растворим в воде.

Натрия бромид (Natrii bromidum) - белый кристаллический сверхчувствительный порошок, легко растворим в воде.

Натрия бензоат (Natrii benzoas) - белый кристаллический порошок, сладковато-соленого вкуса, легко растворим в воде.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.
Характеристика лекарственной формы: жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой истинный водный раствор, в состав которого входит субстанция списка «Б» - кодеина фосфат, светочувствительная субстанция - натрия бромид и легко растворимая субстанция - натрия бензоат.

Проверка правильности выписывания рецепта доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: в соответствии с *Постановлением № 181 от 31.10.2008 г.* норма единовременной реализации кодеина - 0,2 г; а в прописи кодеина фосфата - 0,15 г. Норма единовременной реализации кодеина фосфата (0,26 г) не превышена. Высшие дозы кодеина фосфата:

В.р.д. – 0,1; В.с.д. – 0,3; Общий объем – 180 мл; Число приемов $(180 : 15) 12$; Разовая доза $(0,15 : 12) 0,012$; Суточная доза $(0,012 \times 3) 0,036$.

Дозы не превышены. Рецепт оформлен штампом и печатью организации здравоохранения «Для рецептов», личной печатью и подписью врача. Рецепт выписан правильно. Кодеин фосфат в рецепте подчеркивают красным карандашом.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Выдал:	Раствора натрия бромида (1:5)
Codeini phosphatis 0,15	$2 \cdot 5 = 10$ мл
Дата Подпись	Раствора натрия бензоата (1:10)
Получил:	$3 \cdot 10 = 30$ мл
Codeini phosphatis 0,15	Воды очищенной
Дата Подпись	$180 - (10 - 30) = 140$ мл
Дата _____ № рецепта	
Aquae purificatae 140 m	
Codeini phosphatis 0,15	
Solutionis Natrii bromidi (1:5) 10 ml	
Solutionis Natrii benzoatis (1:10) 30 ml	
Объем 180 мл	
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в рецепте прописаны растворы субстанций, дающих трудно растворимые соединения или взаимно ухудшающие растворимость - кодеина фосфат и натрия бромид.

В подставку отмеривают 140 мл воды очищенной. Согласно правилам работы с субстанциями списка «А» провизор-технолог в присутствии фарма-

цетва отвешивает 0,15 г кодеина фосфата у места его хранения в сейфе «А» на отдельных весах ВР-1, которые хранятся также в этом сейфе. На оборотной стороне рецепта и на паспорте письменного контроля провизор-технолог расписывается в выдаче, а фармацевт в получении 0,15 г кодеина фосфата с указанием его наименования, количества и даты. Отрешенная субстанция немедленно растворяется в воде.

Изготовленный раствор процеживают в отпускной контейнер оранжевого стекла, добавляют 10 мл 20 % (1:5) раствора натрия бромиды, 30 мл 10 % (1:10) раствора натрия бензоата и перемешивают.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: бесцветная прозрачная жидкость сладковато-соленого вкуса, без запаха. Механические включения отсутствуют.

Объем лекарственной формы $180 \pm 3,6$ мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (± 2 %), регламентированных *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: отпускной контейнер оранжевого стекла плотно укупоривают пластмассовой пробкой с навинчивающейся крыпкой, наклеивают номер рецепта, опечатывают сургучной печатью, этикетки: «Внутреннее», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C », «Обращаться с осторожностью», «Хранить в защищенном от света месте», выписывают сигнатуру.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем отпускного контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена плотно.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке, рецепте и сигнатуре, а также номер рецепта, сигнатуры, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, нормы единовременной реализации кодеина фосфата и его дозы не превышены, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализована пациенту.

5.Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Formaldehydi 25 % 100 ml

Da. Signa. Наружное.

По 1 чайной ложке на стакан воды для обмывания ног.

Свойства ингредиентов: раствор формальдегида (Solutio Formaldehydi) - прозрачная бесцветная жидкость своеобразного острого запаха. Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. Формальдегид обладает летучими свойствами и относится к пахучим субстанциям. В соответствии с *Приказом № 149 от 19.05.1998 г «Об утверждении инструкции по организации хране-*

ния на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения» - формальдегид требует хранения в прохладном, защищенном от света месте, но при температуре не ниже 9°C.

Совместимость ингредиентов прописи: пропись включает одну фармацевтическую субстанцию - формальдегид.

Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма для наружного применения, в состав которой входит фармакопейный раствор.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: дозы не проверяют. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата № рецепта Aquaepurificatae 32,4 ml Sol. Formaldehydi 67,6ml	Раствора формальдегида
Объем 100 ml	$x = (25 \times 100) : 37 = 67,6 \text{ мл}$ Воды 100 – 67,6 = 32,4 мл
Изготовил (подпись) Проверил (подпись) Реализовал (подпись)	

Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в рецепте указано химическое название раствора, поэтому при изготовлении раствора формальдегида исходят из фактического содержания - 37 %. Используя формулу разбавления растворов, рассчитывают количество стандартного раствора формальдегида, необходимое для изготовления лекарственной формы:

$$V = \frac{a \cdot b}{c} = \frac{25 \cdot 100}{37} = 67,56 \approx 67,6 \text{ мл}$$

Раствор формальдегида - летучий и пахучий, поэтому он добавляется в последнюю очередь. В отпускной контейнер оранжевого стекла отмеривают 32,4 мл воды очищенной и 67,6 мл раствора формальдегида.

Оценка качества:

Органолептический контроль: бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом. Механические включения отсутствуют.

Объем 100±3 мл (±3 %), что соответствует нормам допустимых отклонений регламентированных *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: отпускной контейнер оранжевого стекла плотно укупоривают, наклеивают номер рецепта и этикетки «Наружное», «Хранить

в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C», «Беречь от детей».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем отпускного контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

6. Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Formaldehydi 5 % 200 ml

Da. Signa. Наружное. Протирать ступни ног.

В аптеке имеется раствор с концентрацией формальдегида 37 %. Необходимо произвести расчеты по разбавлению данного фармакопейного раствора.

Раствор выписан под химическим названием.

Количество фармакопейного раствора формальдегида (X, мл), требуемое для разведения, рассчитывают по формуле с учетом его фактического содержания в растворе (37 %):

$$X = \frac{a \cdot b}{c}$$

где: X – количество стандартного раствора, мл;

a – объем изготавливаемой лекарственной формы, мл;

c – содержание раствора формальдегида в рецепте, %;

b – концентрация раствора по рецепту, %.

$$X = \frac{5 \cdot 200}{37} = 27,02 \text{ мл}$$

Рассчитываем количество воды очищенной:

$$200 - 27,02 = 172,98 \text{ мл} \approx 173 \text{ мл}$$

7. Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Formalini 5 % 200 ml

Da. Signa. Наружное. Протирать ступни ног.

Раствор выписан под условным названием. При расчетах стандартный раствор принимают за единицу (100 %).

В случае использования раствора формальдегида 34 % величина поправочного коэффициента равна:

$$37 : 34 = 1,08.$$

Следовательно количество стандартного 34 % раствора формальдегида будет соответствовать:

$$10 \times 1,08 = 11 \text{ мл}$$

Объем воды очищенной равен 189 мл.

Аналогично рассчитывается и концентрация водорода пероксида.

8. Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi 20 % - 100 ml

Da. Signa. Для обработки поверхностей.

Раствор выписан под химическим названием. Количество пергидроля 40 % (X, г), требуемое для разведения, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{20 \cdot 100}{40} = 50 \text{ г}$$

Отвешивают 50 г пергидроля 40 % и добавляют воду очищенную до получения 100 мл раствора.

Особенностью пергидроля является, что он отвешивается по массе. При дозировании пергидроля по объему необходимо сделать расчеты с учетом его плотности (табл. 17).

$$m = \rho \times V$$

Следовательно, объем пергидроля составит:

$$V = \frac{50}{1,141} = 43,82 \text{ мл,}$$

а объем воды: $100 - 43,82 = 56,18 \text{ мл}$

Соотношения между плотностью и концентрацией водорода пероксида в растворе приведены в таблице 41.

Таблица 41 - Соотношение между плотностью и концентрацией водорода пероксида в растворе.

Плотность, г/мл	Концентрация, %	
	по массе	массо-объемная
1	2	3
1,096	27,5	29,18
1,098	28	30,72
1,101	29	31,94
1,105	30	33,15
1,109	31	34,36
1,101	29	31,94
1,105	30	33,15
1,109	31	34,36
1,112	32	35,59
1,116	33	36,82
1,119	34	38,05
1,123	35	39,29
1,126	36	40,55
1,130	37	41,81
1,134	38	43,07
1,137	39	44,34
1,141	40	45,62

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ НЕВОДНЫХ РАСТВОРОВ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.
2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.
3. Оценить качество изготовленных растворов.
4. Оформить растворы к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Выписан рецепт:

*Rp.: Acidi salicylici 0,5
Camphorae 0,1
Spiritus aethylici 50 ml
Misce. Da. Signa. Протирать лицо вечером.*

Свойства ингредиентов: кислота салициловая (Acidum salicylicum) - белые мелкие игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в спирте этиловом, эфире диэтиловом, трудно растворим в хлороформе.

Камфора (Camphora) - белые кристаллические куски или бесцветный кристаллический порошок обладает сильным характерным запахом. При нагревании улетучивается, легко возгоняется при обычной температуре, легко растворима в 95 % спирте этиловом, очень легко - в эфире диэтиловом и хлороформе, легко - в жирных и эфирных маслах.

Спирт этиловый (Spiritus aethylicus) - прозрачная, бесцветная, подвижная жидкость с характерным спиртовым запахом, жгучим вкусом. Легко смешивается во всех соотношениях с водой.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы. **Характеристика лекарственной формы:** выписана жидкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой спиртовой раствор.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: дозы не проверяют. Норма единовременной реализации спирта этилового соответствует *Постановление № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99»*. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:		Оборотная сторона паспорта письменного контроля:	
Дата	№ рецепта	Спирта этилового 90 % - 50 мл	
Acidi salicylici	0,5		
Camphorae	0,1		
<u>Spiritus aethylici</u>	<u>90 % 50 ml</u>		

Объем 50 мл

Изготовил	(подпись)
Проверил	(подпись)
Реализовал	(подпись)

Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в данном рецепте концентрация спирта этилового не указана, поэтому используют спирт этиловый 90 %.

Кислота салициловая и камфора растворимы в спирте этиловом 90 %. В сухой отпускной контейнер оранжевого стекла (кислота салициловая - светочувствительная субстанция) помещают 0,5 г салициловой кислоты и 0,1 г камфоры, затем отмеривают 50 мл спирта этилового 90%, укупоривают и взбалтывают до растворения. При необходимости можно процедить через сухой ватный тампон.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: раствор бесцветный, запах специфический - камфоры и спирта этилового. Механические включения отсутствуют. Объем 50 ± 2 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 4\%$) в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пробкой с навинчивающейся крышкой. Оформляют к реализации, наклеивают № рецепта, этикетку «Наружное», предупредительные этикетки «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C ». Выписывают сигнатуру.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем отпускного контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы. Оформление соответствует требованиям нормативной документации.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ РАСТВОРОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.

2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.
3. Оценить качество изготовленных растворов.
4. Оформить растворы к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Выписан рецепт:

Rp.: Solutionis Gelatina 2,5 % - 200 ml

Sirupi simplicis 10 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке через 1 час.

Свойства ингредиентов: желатин (Gelatina) - ВМС, бесцветные или слегка желтоватые просвечивающиеся листочки или мелкие пластинки без запаха. Практически нерастворим в холодной воде, но набухает, поглощая воду. Растворим после набухания в горячей воде.

Сироп сахарный (*Sirupus simplex*) - прозрачная бесцветная или слабо желтого цвета, светочувствительная, густоватая жидкость сладковатого вкуса, без запаха, содержит 64 части сахара и 36 частей воды.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.
Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой комбинированный водный раствор ограниченно набухающего ВМС - желатина и истинный раствор, образующийся при растворении сахарного сиропа. По дисперсологической классификации - это свободная всестороннедисперсная система с жидкой дисперсионной средой.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: в составе лекарственной формы вещества списков «А» и «Б» отсутствуют. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
<p>Дата _____ № рецепта _____</p> <p>Gelatinae 5,0</p> <p>Aquae purificatae 200 ml</p> <p>Sirupi simplicis 10 ml</p> <p>Вобщ. = 210 мл</p> <p>Изготовил _____ (подпись)</p> <p>Проверил _____ (подпись)</p> <p>Реализовал _____ (подпись)</p>	<p>Желатина: 2,5 – 100 мл</p> <p>X - 200 мл</p> <p>X = 5 г</p>

Технология лекарственной формы с теоретическим обоснованием: объем раствора складывается из 200 мл воды очищенной и 10 мл сахарного сиропа и равен 210 мл.

Так как желатин относится к ограниченно набухающим ВМС, то процесс растворения проводится в две стадии. Сначала 5 г мелкоизмельченного желатина помещают в фарфоровую чашку и заливают 25 мл холодной воды

очищенной (чтобы не вызвать клейстеризацию) и оставляют для набухания на 40-60 мин. К набухшему желатину добавляют остальное количество воды и нагревают на водяной бане (источник энергии для разрыва межмолекулярных связей) при температуре 40-50°C до полного растворения желатина. При необходимости теплый раствор процеживают через марлю в отпускной контейнер. Непосредственно в контейнер для реализации отмеривают 10 мл сахарного сиропа.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: раствор слегка желтоватого цвета, вкус сладковатый, без запаха. Механические включения отсутствуют.

Объем микстуры 210±2,1 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: отпускной контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышечкой. Наклеивают номер рецепта и этикетки: «Внутреннее», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C».

Контроль правильности упаковки и маркировка: объем отпускного контейнера соответствует объему лекарственной формы, укупорен плотно. Оформление соответствует нормативным правовым актам.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.
2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.
3. Оценить качество изготовленных растворов.
4. Оформить растворы к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Пример 1.

Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Protargoli 0,5 % - 200 ml

Da. Signa. Для промывания мочевого пузыря.

Свойства ингредиентов: протаргол (Protargolum) - коричневато-желтый или коричневый легкий порошок без запаха, слабо-горького и слегка вяжущего вкуса.

Совместимость ингредиентов прописи: пропись включает одну фармацевтическую субстанцию - протаргол.

Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма для наружного применения. Лекарственная форма представляет собой коллоидный раствор, по дисперсологической классификации - это свободно-дисперсная система с жидкой дисперсионной средой, дисперсной фазой которой являются мицеллы.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: субстанций списков «А» и «Б» в прописи нет. Рецепт оформлен штампом организации здравоохранения, личной печатью и подписью врача согласно *Постановления № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99»*. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата № рецепта	Протаргола
Aquae purificatae 200 ml	$\frac{0,5 \cdot 200}{100} = 1,0$
Protargoli 1,0	Общий объем 200 мл
Вобщ. = 200 ml	
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: так как концентрация сухой субстанции менее 3 %, растворяют протаргол в прописанном количестве воды без использования коэффициента увеличения объема. При изготовлении раствора используют способность протаргола к набуханию, чем больше поверхность соприкосновения протаргола с растворителем, тем быстрее происходит процесс растворения.

Отмеривают 200 мл воды очищенной и наливают в широкогорлую подставку, отвешивают 1,0 г протаргола и насыпают тонким слоем на поверхность воды, оставляют в покое на 10-15 мин. После растворения раствор процеживают через ватный тампон.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: раствор коричневого цвета, без запаха. Механические включения отсутствуют.

Укупорка, маркировка, реализация:

Укупорка и маркировка: раствор реализуют в контейнере оранжевого стекла, так как протаргол светочувствительная субстанция. Наклеивают на контейнер номер рецепта. Оформляют этикетками «Наружное», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C».

Контроль правильности упаковки и маркировки: раствор помещен в контейнер из оранжевого стекла, плотно укупорен, оформлен основной этикеткой «Наружное» и дополнительной «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 2.

Выписан рецепт:

Rp.: Bismuthi subnitratris 4,0

Aquae Foeniculi 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: висмута нитрат основной (Bismuthi subnitratis) - белый аморфный или микрокристаллический порошок

Вода укропная (Aqua Foeniculi) - получается смешиванием масла фенхелевого 0,05 г и воды очищенной до 1 л.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой гидрофильную суспензию.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» в прописи нет. Рецепт оформлен штампом организации здравоохранения, личной печатью и подписью врача согласно *Постановления № 181 от 31.10.2008 г. «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99»*. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта
письменного контроля:

Дата Номер рецепта
Aquae Foeniculi 200 ml
Bismuthi subnitratris 4,0
V общ. = 200 мл

Оборотная сторона паспорта письменного контроля:

Воды укропной 200 мл
Висмута нитрата основного 4,0

Изготовил (подпись)
Проверил (подпись)
Реализовал (подпись)

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: висмута нитрат основной относится к гидрофильным субстанциям, поэтому изготовление суспензии проводят без добавления стабилизатора, так как на поверхности частиц таких фармацевтических субстанций образуется сольватный слой, обеспечивающий устойчивость системы.

Висмута нитрат основной тщательно измельчают в ступке с 2 мл укропной воды (правило Б.В. Дерягина). Затем добавляют 10-кратное количество укропной воды (примерно 40 мл), смесь взмучивают (интенсивно перемешивают) и оставляют на некоторое время в покое. Тонкую взвесь осторожно сливают с осадка в отпускной контейнер. Влажный осадок дополнительно растирают пестиком, смешивают с новой порцией укропной воды, сливают. Измельчение и взмучивание повторяют, пока все крупные частицы не превратятся в тонкую взвесь. Оставшимся количеством укропной воды ополаскивают ступку и сливают ее в контейнер.

Оценка качества лекарственной формы:

Ресуспендируемость: суспензия восстанавливает равномерное распределение частиц по всему объему при взбалтывании в течение 15 с.

Однородность частиц дисперсионной фазы: отсутствуют неоднородные крупные частицы дисперсной фазы.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер бесцветного стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой. Наклеивают номер рецепта и этикетки «Внутреннее», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8⁰C-15⁰C», «Перед употреблением взбалтывать».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера соответствует объему лекарственной формы. Микстура укупорена плотно. Оформление соответствует нормативным правовым актам.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 3.

Выписан рецепт:

<i>Rp.: Emulsi oleosi</i>	120,0
<i>Camphorae</i>	1,5

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: масло персиковое (*Oleum persicorum*) - прозрачная жидкость светло-желтого цвета, без запаха или со слабым своеобразным запахом, приятного маслянистого вкуса. Растворимо в 60 частях абсолютного спирта этилового, легко растворимо в эфире диэтиловом, хлороформе.

Камфора (Camphora) - белые кристаллические куски или бесцветный кристаллический порошок, или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Обладает сильным характерным запахом и пряным горьковатым, затем охлаждающим вкусом. Мало растворима в воде, легко растворима в жирных и эфирных маслах.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: данная лекарственная форма - масляная эмульсия для внутреннего применения, в состав которой входит камфора - пахучая гидрофобная субстанция. Это грубодисперсная система, состоящая из взаимно нерастворимых жидкостей.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: указанные субстанции в рецепте отсутствуют. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата № рецепта	Желатозы $(12,0 + 1,5) : 2 = 6,75$
Olei persicorum 12,0	Воды для первичной эмульсии:
Camphorae 1,5	$(12,0 + 1,5 + 6,75) : 2 = 10,13$
Gelatosae 6,75	Воды для разбавления первичной
Aqua purificatae	эмульсии:
$(10,13 + 91,1) = 111,23 \text{ мл}$	$121,5 - (12,0 + 1,5 + 6,75 + 10,13) = 91,1$
итог. = 121,5	
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в ступку помещают 6,75 г желатозы, туда же отмеривают 10,1 мл воды очищенной, дают постоять 2-3 мин до образования гидрозоля. В фарфоровую чашку отвешивают 12,0 г масла персикового и растворяют в нем 1,5 г камфоры при нагревании (40-50°C) на водяной бане. Затем добавляют по каплям при перемешивании к гидрозолю желатозы раствор камфоры. Первые капли эмульгируют до характерного потрескивания, что свидетельствует об образовании первичной эмульсии. Затем, постепенно добавляя, эмульгируют остальное количество масляного раствора. Проверяют готовность первичной эмульсии. После чего постепенно, при перемешивании, разводят первичную эмульсию водой до общей массы 121,5 г, эмульсию переносят в отпускной контейнер оранжевого стекла (в случае необходимости процеживают).

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: молочно-белый с желтоватым оттенком цвет, вкус маслянистый, запах камфоры.

Механические включения отсутствуют.

Масса эмульсии $121,5 \pm 3,65$, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 3\%$) в общей массе жидких лекарственных форм при изготовлении весовым способом.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой. Наклеивают номер рецепта. Оформляют этикетками «Внутреннее», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C ».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы. Микстура укупорена плотно. Оформление соответствует нормативной документации.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ КАПЕЛЬ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.

2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.

3. Оценить качество изготовленных капель.

4. Оформить капли к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Выписан рецепт:

Rp: Adonisidi 5 ml
T-rae Convallariae
T-rae Valerianae aa 10 ml
Kalii bromidi 2,0

Misce. Da. Signa. По 20 капель 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: адонизид (*Adonisidum*) - новогаленовое средство, прозрачная жидкость слегка желтоватого цвета, своеобразного запаха, горького вкуса. Список «Б». ВРД - 40 капель, ВСД - 120 капель. Хранение осуществляется в прохладном, защищенном от света месте.

Настойка ландыша (*Tinctura Convallariae*) - прозрачная жидкость, зеленовато-бурого цвета, слабого своеобразного запаха и горького вкуса. Рекомендовано хранение в контейнерах оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Настойка валерианы (*Tinctura Valerianae*) - прозрачная жидкость, красновато-бурого цвета (темнеет под влиянием солнечного света), характерного ароматного запаха и сладковато-горькогопряного вкуса.

Калия бромид (*Kalii bromidum*) – бесцветные или белые блестящие кристаллы или мелкокристаллический порошок, без запаха, соленого вкуса. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте этиловом.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.
Характеристика лекарственной формы: Капли для внутреннего применения, представляющие собой раствор фармацевтических субстанций в смеси настоек.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: переводим прописанное количество жидкости в капли, согласно нормативной документации.

Адонизид в 1 мл – 34 капли

в 5 мл – 170 капель

Настойка ландыша в 1мл – 50 капель

в 10 мл – 500 капель

Настойка валерианы в 1 мл – 51 капля

в 10 мл – 510 капель

Всего в 25 мл раствора содержится:

$170+500+510=1180$ капель

Количество приемов: $1180:20=59$ приемов

Адонизид: ВРД – 40 капель,

РД – $(170:59)=3$ капли,

ВСД – 120 капель,

СД – $3 \times 3=9$ капель

Дозы не превышены. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:		Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата	№ рецепта	Адонизид: в 5 мл – 170 капель
Adonisidi	5 ml	Н-ка ландыша: в 10 мл – 500 капель
Kalii bromidi	2,0	Н-ка валерианы: в 10 мл – 510 капель
T-rae Convallariae	10 ml	Всего в 25 мл раствора содержится:
T-rae Valerianae	10 ml	$170+500+510=1180$ (капель)
		Количество приемов: $1180:20=59$
Изготовил	(подпись)	Адонизид: ВРД – 40 капель,
Проверил	(подпись)	РД – $(170:59)=3$ (капли)
Реализовал	(подпись)	ВСД - 120 капель,
		СД - $3 \times 3=9$ (капель)

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: учитывая растворимость бромида калия, растворение проводят следующим образом: в отпускной контейнер помещают 2,0 калия бромида, растворяют в 5 мл адонизида (представляет собой водный раствор сердечных гликозидов, в качестве консерванта используют до 20 % спирта этилового). Далее добавляют по 10 мл настойки ландыша и настойки валерианы (настойки изготовлены на спирте этиловом 70 %).

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: капли зеленовато-бурого цвета, запах своеобразный, имеется опалесценция.

Отклонения объема лекарственной формы: объем 25 ± 1 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (*Государственная фармакопея Республики Беларусь*).

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой, наклеивают номер рецепта. Оформляют этикетками: «Внутреннее», «Хранить в защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Контроль правильности упаковки и маркировки: лекарственная форма помещена в контейнер оранжевого стекла, укупорена пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой. При переворачивании контейнера жидкость не проливается.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, дозы не превышены. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*,

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав растворов входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.
2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и приготовить её.
3. Оценить качество изготовленных водных вытяжек.
4. Оформить водные вытяжки к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Пример 1.

Выписан рецепт:Rp.: *Infusi foliorum Menthae piperitae* 100 ml*Magnii sulfatis* 1,5*Misce. Da. Signa. По 1 чайной ложке 2 раза в день.***Возьми:** Настоя листьев мяты

перечной 100 мл

Магния сульфата 1,5

Смешай. Дай.

Обозначь. По 1 чайной

ложке 2 раза в день.

Свойства ингредиентов: листья мяты перечной (*Folia Menthae piperitae*) - кусочки листьев различной формы зеленого цвета, размером до 10 мм и более с примесью цветков и бутонов. Край листа пильчатый с неравными острыми зубцами; поверхность голая, лишь снизу под лупой заметны редкие, прижатые волоски и по всей пластинке листа - блестящие золотисто-желтые или более темные железки. Запах сильный, ароматный, вкус слегка жгучий, охлаждающий.

Магния сульфат (*Magnii sulfas*) - бесцветные призматические кристаллы, выветривающиеся на воздухе, горько-соленого вкуса. Растворимы в 1 части воды, 0,3 частей кипящей воды, практически нерастворимы в спирте этиловом 95 %.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма для внутреннего применения - микстура, в состав которой входит настой листьев мяты перечной. Настои и отвары - жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из ЛРС, а также водные растворы сухих и жидких экстрактов (концентратов). По дисперсологической классификации водные извлечения представляют собой комбинированные системы с жидкой дисперсионной средой.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б», нормы единовременной реализации: субстанций списков «А» и «Б» в прописи нет. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:

Дата	№ рецепта
Aquae purificatae	124 ml
Foliorum menthae piperitae	10,0
Magnii sulfatis	1,5
V общ. =	100 ml

Изготовил (подпись)

Проверки (подпись)

Реализовал (подпись)

Оборотная сторона паспорта письменного контроля:

Воды очищенной	124 мл
Листьев мяты перечной	10,0
Магния сульфата	1,5

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в состав прописи входит настой листьев мяты. Изготовление настоя начинают с измельчения листьев до 5 мм. Так как не указано количество сырья, готовят настой в соотношении 1:10, то есть берут 10,0 г листьев мяты (для измельчения 11,0 г, то есть на 10 % больше) Рассчитывают количество воды для извлечения (с учётом коэффициента водопоглощения):

$$V \text{ воды} = 100 + 10 \cdot 2,4 = 124 \text{ мл}$$

В инфундирный стакан помещают 124 мл воды очищенной, 10,0 г измельченных до 5 мм листьев мяты перечной и ставят на водяную баню.

При изготовлении настоя придерживаются режима экстракции; настаивание на водяной бане 15 мин, при комнатной температуре - 45 мин, после чего извлечение процеживают через марлю, отжимают, переносят в мерный цилиндр и по мере необходимости доводят водой очищенной до 100 мл. Кроме того, при настаивании учитывают специфику сырья (мята перечная содержит эфирные масла): настои готовят в плотно закрытой инфундирке, перемешивание проводят не открывая инфундирку (для настаивания используют инфундирку с деколятором), настой процеживают после охлаждения, чтобы не произошла потеря биологически активных веществ.

Так как магния сульфат - субстанция крупнокристаллическая, для ускорения растворения ее рекомендуется измельчить в ступке под пестиком сначала в сухом виде, а затем с добавлением настоя.

Магния сульфат растворяют в готовом, доведенном до требуемого объема настое. Микстуру процеживают в отпусковой контейнер.

Оценка качества:

Органолептический контроль: светло-зеленая жидкость с мятным вкусом и запахом. Имеется незначительная опалесценция. Объем лекарственной формы 100 мл.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой. Наклеивают этикетки: «Внутреннее», «Перед употреблением взбалтывать» «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C», «Беречь от детей».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы, пробка нужного качества обеспечивает плотность укупорки.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 2.

Выписан рецепт:

Rp.: Decocti folium

Uvae ursi 200 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: листья толокнянки (*Folia Uvae ursi*) - листья мелкие, кожистые, плотные, ломкие цельно-крайные, обратнояйцевидной или удлиненовальной формы, на верхушке закругленные, иногда с небольшой выемкой, к основанию клиновидно суженные, с очень коротким черешком.

Вода очищенная (*Aqua purificata*) - бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса, pH 5,0-6,8.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: Выписана жидкая лекарственная форма - извлечение из ЛРС. Прописанное водное извлечение готовится в режиме отвара. В прописи не указано соотношение сырья и экстрагента, так как используемое ЛРС содержит не сильнодействующие биологически активные вещества, то водное извлечение готовит в соотношении 1:10.

Проверка правильности выписывания рецептов, доз, субстанций списков «А» и «Б», норм единовременной реализации: субстанций списков «А» и «Б» нет. Рецепт выписан на рецептурном бланке формы 1, оформление которого соответствует *Постановлению МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99»*. Рецепт выписан и оформлен правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
№ рецепта Дата Folium Uvae Ursi 20,0 Aquae purificatae 228 ml Кв = (1,4) V общ. = 200 мл Изготовил (подпись) Проверил (подпись) Реализовал (подпись)	1:10 Листьев толокнянки 20,0 Воды очищенной 228 мл V общ. - 200 ml + (1,4 · 20) = 228

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в предварительно прогретый инфундирный стакан помещают 20,0 г измельченных до 1 мм листьев толокнянки, добавляют 228 мл воды очищенной и настаивают в инфундирном аппарате, периодически помешивая в течение 30 мин. Затем отвар процеживают немедленно (без охлаждения) через ватный тампон и двойной слой марли в подставку. Сырье тщательно отжимают, переносят в мерный цилиндр, доводят водой очищенной до 200 мл.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: темно-зеленая жидкость с характерным запахом, горьковатого вкуса. Объем лекарственной формы 200 мл.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: полученную микстуру оформляют к реализации. Этикетки «Внутреннее», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C», «Перед употреблением взбалтывать». Контейнер из оранжевого стекла с навинчивающейся крышкой.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнер из оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы, пробка нужного качества обеспечивает герметичность укупорки.

Анализ документации. имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 3.

Выписан рецепт:

Rp.: Infusi radices Althaeae 180 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 2-3 раза в день.

При расчете количества сырья и экстрагента используют расходный коэффициент (Кр), который показывает, на сколько надо увеличить количество сырья и экстрагента для получения необходимого объема водного извлечения.

Если в рецепте не указано количество алтейного корня, то готовят настой, соблюдая соотношение 5:100.

Тогда 5-100

$$x - 180 \quad x = \frac{5 \cdot 180}{100} = 9,0 \text{ г}$$

Для соотношения 5:100 расходный коэффициент равен 1,3, поэтому для этой цели нужно взять корня алтея:

$$9,0 \times 1,3 = 11,7 \text{ г и воды } 180 \times 1,3 = 234 \text{ мл.}$$

Пример 4.

Выписан рецепт:

Rp.: Infusi radices Althaeae ex 6,0 -150 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 4 раза в день.

Определяем соотношение сырья и экстрагента (x : 100)

6,0-150

$$x - 100 \quad x = 4 \text{ (соотношение 4:100)}$$

Для найденного соотношения расходный коэффициент равен 1,2. Поэтому для этой прописи следует взять корня алтея:

$$6,0 \times 1,2 = 7,2 \text{ г и воды } 150 \times 1,2 = 180 \text{ мл.}$$

Пример 5.

Выписан рецепт:

Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,1

Infusi radices Althaeae 180 ml

Natrii benzoatis 2,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: этилморфина гидрохлорид (aethylmorphini hydrochloridum) - белый кристаллический светочувствительный порошок без запаха, горького вкуса, растворим в воде.

Корни алтея (Radix Althaeae) - собранные осенью или весной боковые и неодревесневевшие стержневые корни алтея лекарственного. Измельченное сырье - кусочки различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет желтовато-белый и серовато-белый, запах слабый, своеобразный, вкус сладковатый с ощущением слизистости.

Натрия бензоат (Natrii benzoas) - белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом, сладковато-соленого вкуса, легко растворим в воде.

Вода очищенная (Aqua purificata) - бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса, pH 5,0-6,8.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы
Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой комбинированную систему - настой лекарственного растительного сырья, содержащего слизи (корень алтея), истинный раствор наркотической светочувствительной фармацевтической субстанции - этилморфина гидрохлорида и легкорастворимой - натрия бензоата.

Проверка правильности выписывания рецептов, доз, субстанций списков «А» и «Б», норм единовременной реализации: этилморфина гидрохлорид относится к наркотическим средствам, нормы его реализации на один рецепт, предусмотренные *Постановлением МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г «О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99»*, в количестве 2 г не превышены.

в.р.д = 0,03;

в.с.д = 0,1.

Объем лекарственной формы - 180 мл.

Число приемов (180 : 15) - 12.

Разовая доза (0,1 : 12) - 0,0083.

Суточная доза (0,0083 x 3) - 0,0249.

Дозы не завышены. Рецепт выписан правильно, оформлен штампом и печатью организации здравоохранения «Для рецептов», личной печатью и

подписью врача. Этилморфина гидрохлорид в рецепте подчеркивают красным карандашом.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:

Выдал: Aethylmorphini
hydrochloridi 0,1
Дата _____ Подпись _____
Получил: Aethylmorphini hydrochloridi
0,1
Дата _____ Подпись _____
«А»
Aquae purificatae 234 ml
Infusi radice Althaeae 180 ml
Aethylmorphini hydrochloridi 0,1
Natrii benzoatis 2,0

Изготовил (подпись)
Поверил (попись)
Реализовал (подпись)

Оборотная сторона паспорта письменного контроля:

$K_{\text{расх}}$ корня алтея - 1,3
Корня алтея:
5 - 100
х - 180
 $x = 9,0$ г
 $9,0 \times 1,3 = 11,7$ г
Воды очищенной: $180 \times 1,3 = 234$ мл

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в рецепте не указано количество корня алтея, но дан объем настоя, который необходимо изготовить, поэтому при изготовлении формы руководствуются указаниями Государственной фармакопеи Республики Беларусь, то есть из 5,0 г корня готовят 100 мл извлечения, учитывая расходный коэффициент ($K_{\text{расх}}$), равный 1,3. Для изготовления берут 11,7 г корня алтея, измельченного до размера частиц не более 3 мм, отсеивают его от пыли через сито с диаметром отверстий 0,2 мм. Затем заливают растительное сырье в широкогорлой подставке 234 мл очищенной воды комнатной температуры и настаивают 30 мин при периодическом перемешивании. Настой процеживают через двойной слой марли с подложенным в устье воронки комочком ваты, не отжимая остаток сырья, чтобы в настой не попал крахмал. Присутствие крахмала в лекарственной форме нежелательно, поскольку повышается ее вязкость, настой мутнеет, создается среда для развития микроорганизмов. Настой переносят в мерный цилиндр, доводят водой до 180 мл. Полученный настой переносят в подставку.

По правилам работы с наркотическими субстанциями, этилморфина гидрохлорида 0,1 г отвешивает провизор-технолог у места его хранения в сейфе с обозначением «А» в присутствии фармацевта, после чего штанглас немедленно убирается в сейф. На оборотной стороне рецепта и на паспорте письменного контроля провизор-технолог расписывается в выдаче, а фармацевт в получении 0,1 г этилморфина гидрохлорида с указанием его наименования и количества.

Отвешенные на ручных отдельных весах ВР-1, которые хранятся в том же сейфе, 0,1 г этилморфина гидрохлорида немедленно растворяют в настое в первую очередь. Затем отвешивают 2,0 г натрия бензоата и растворяют при перемешивании стеклянной палочкой. Полученный раствор повторно процеживают в отпускной контейнер, соответствующей вместимости оранжевого стекла, поскольку этилморфина гидрохлорид светочувствительная субстанция.

Оценка качества лекарственной формы:

Органолептический контроль: светло-коричневого цвета жидкость слабого горьковато-солончатого вкуса без запаха.

Механические включения отсутствуют.

Объем лекарственной формы $180 \pm 3,6$ мл, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 2\%$).

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер оранжевого стекла укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышечкой. Наклеивают номер рецепта и этикетки: «Внутреннее», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Обращаться с осторожностью», «Беречь от детей», выписывают сигнатуру.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера оранжевого стекла соответствует объему лекарственной формы. Контейнер укупорен плотно.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте и сигнатуре, а также номер рецепта, сигнатуры, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. В рецепте красным карандашом подчеркнуто наименование наркотической субстанции. На паспорте письменного контроля и на обороте рецепта указаны количество наркотической субстанции и подписи провизора-технолога и фармацевта-ассистента. Ингредиенты совместимы, дозы не превышены, нормы единовременной реализации не превышены, расчеты сделаны верно, паспорт письменного контроля выписан верно (согласно *Постановления МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, оформить паспорт письменного контроля.

2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.

3. Оценить качество изготовленных линиментов, мазей, паст.

4. Оформить линименты, мази и пасты к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Пример 1.

Выписан рецепт:

Rp.: Streptocidi 4,0
Olei Ricini 10,0
Emulgatori T-2 6,0
Aquae purificatae 40 ml
Misc, e fiat linimentum

Da. Signa. Смазывать пораженные участки.

Свойства ингредиентов: стрептоцид (*Streptocidum*) - белый кристаллический порошок, без запаха, мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, в разведенной кислоте хлористоводородной и растворах едких щелочей, трудно растворим в спирте этиловом, практически нерастворим в эфире диэтиловом и хлороформе.

Масло касторовое (*Oleum Ricini*) - прозрачная, густая и вязкая, бесцветная или слегка желтоватая жидкость, запах слабый, вкус неприятный своеобразный, смешивается во всех соотношениях с безводным спиртом, ледяной кислотой уксусной, эфиром диэтиловым и хлороформом.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: Выписан гетерогенный линимент для наружного применения.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: линимент - это лекарственная форма для наружного применения, поэтому проверка доз не требуется. Фармацевтических субстанций с регламентированной нормой единовременной реализации в рецепте нет. Рецепт оформлен штампом организации здравоохранения, личной печатью и подписью врача согласно *Постановлению МЗ РБ № 181 от 31.10.2008 г.* Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:		Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата	№ рецепта	Если расчеты не требуются, то заполнения оборотной стороны паспорта письменного контроля не нужен.
Emulgatori T-2	6,0	
Aquae purificatae	40 мл	
Olei Ricini	10,0	
Streptocidi	4,0	
Изготовил (подпись)		
Проверил (подпись)		
Реализовал (подпись)		

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: так как стрептоцид не растворим в основе, вводим его в линимент суспензионно, остальные компоненты - эмульсионно.

В подогретой ступке расплавляем эмульгатор Т-2, добавляем горячую воду, затем по частям добавляем масло касторовое и эмульгируем до потрескивания. В отдельной ступке растираем стрептоцид с изготовленной эмульсией, взятой в количестве 1/2 от его массы. Постепенно разбавляем суспензию и переносим в контейнер для реализации.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: линимент светло-желтого цвета, однородный.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: наклеиваем на контейнер номер рецепта, оформляем этикетками «Наружное», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C», «Перед употреблением взбалтывать».

Контроль правильности упаковки и маркировки: линимент помещен в стеклянный контейнер, плотно укупoren, оформлен основной этикеткой «Наружное», дополнительными этикетками ««Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C», «Перед употреблением взбалтывать».

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г), оформление лекарственного средства соответствует требованиям Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 2.

Выписан рецепт:

Rp.: Naphthalani liquidi raffinati 7,0

Parafini 1,8

Petrolatumi 1,2

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь нафталанная. Наносить на воспаленные суставы.

Свойства ингредиентов: нефть нафталанская рафинированная (Naphthalani liquidi raffinati) - густая сиропообразная жидкость черного цвета. С водой не смешивается.

Парафин (Parafinum) - белая кристаллическая масса. Температура плавления 50-57°C.

Петролатум (Petrolatum) - тугоплавкая модификация вазелина плотной консистенции. Температура плавления - 60-62°C.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы. **Характеристика лекарственной формы:** гомогенная система, мазь-сплав.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: лекарственная форма для

наружного применения. Указанные субстанции в рецепте отсутствуют. Рецепт выписан правильно.

Оформление лицевой стороны паспорта письменного контроля:

Дата _____ Рецепт № _____
Naphtalani liquidi raffinati 7,0
Parafini 1,8
Petrolatumum 1,2m общ. = 10,0

Изготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Реализовал: (подпись)

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в предварительной подогретой ступке расплавляют 1,2 г петролатума, как более тугоплавкий компонент, затем добавляют 1,8 г парафина, и, после его расплавления, - жидкий компонент - нефть нафталанскую. Гомогенизацию мази проводят путем смешивания расплава до полного охлаждения.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: мазь темно-коричневого, почти черного цвета с запахом нефти нафталанской, однородная.

Масса мази 10,0±1,0, что соответствует нормам допустимых отклонений в общей массе мазей.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: мазь помещают в стеклянный контейнер на 10,0 г с навинчивающейся крыпкой. Наклеивают номер рецепта. Оформляют этикеткой «Наружное» и предупредительными надписями: «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C».

Контроль правильности упаковки и маркировки: емкость соответствует количеству мази. Укупорка правильная.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.), оформление лекарственного средства соответствует требованиям Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 3.

Выписан рецепт:

Rp.: *Mentholi* 0,2
Ephedrine hydrochloridi
Dimedroli ana 0,1

<i>Zinci oxydi</i>	1,0
<i>Lanolini</i>	5,0
<i>Vaselini</i>	10,0
<i>Misce, fiat unguentum.</i>	

Da. Signa. Мазь для носа.

Свойства ингредиентов: ментол (*Mentholum*) – бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Очень мало растворим в воде, легко растворим в жидком парафине и жирных маслах.

Эфедрина гидрохлорид (*Ephedri hydrochloridum*) – бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде.

Димедрол (*Dimedrolum*) – белый мелкокристаллический порошок, без запаха или с едва уловимым запахом, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения, гигроскопичен. Очень легко растворим в воде.

Цинка оксид (*Zinci oxydum*) – белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Нерастворим в воде.

Ланолин водный (*Lanolinum hydricum*) – густая вязкая масса желтовато-белого цвета со слабым своеобразным запахом, при растирании с водой поглощает около 150 % воды.

Вазелин (*Vaselinum*) – однородная тянущаяся нитями мазиобразная масса без запаха, белого или желтого цвета. С жирными маслами и жирами смешивается во всех соотношениях. Температура плавления – 37-50°C

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы. **Характеристика лекарственной формы:** гетерогенная система, представляет собой сочетание различных типов дисперсных систем (растворов, суспензий, эмульсий).

Ментол растворим в липофильных основах, следовательно, его вводят в мазь по правилам изготовления мазей-растворов. Эфедрина гидрохлорид и димедрол легко растворимы в воде, их вводят по правилу изготовления эмульсионных мазей. Цинка оксид не растворим ни в воде, ни в основе – его вводят по правилам изготовления суспензионных мазей с содержанием твердой фазы более 5 %.

Расчет количества воды: в рецепте выписан ланолин, значит необходимо отпустить ланолин водный. Так как в рецепте выписаны субстанции, которые следует растворить в воде (димедрол и эфедрина гидрохлорид), можно заменить ланолин водный на ланолин безводный и ввести воду. Ланолин водный содержит 30% воды, значит:

$$100 \% - 5,0$$

$$30 \% - x \text{ (воды),}$$

$$x = 1,5 \text{ г}$$

Следовательно, надо взять $5,0 - 1 = 3,5$ г ланолина безводного и 1,5 воды.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: лекарственная форма для

наружного применения. Норма единовременной реализации эфедрина гидрохлорида не превышена. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
<p>Дата _____ Рецепт №</p> <p>Vaselini 10,0</p> <p>Mentholi 0,2</p> <p>Zinci oxydi 1,0</p> <p>Dimedroli 0,1</p> <p>Ephedrini hydrochloridi 0,1</p> <p>Aquae purificatae 1,5</p> <p>Lanolini 3,5</p> <p>m общ. = 16,4</p> <p>Изготовил: (подпись)</p> <p>Проверил: (подпись)</p> <p>Реализовал: (подпись)</p>	<p>Ланолина водного прописано в рецепте – 5,0,</p> <p>значит ланолина безводного – 3,5</p> <p>и воды – 1,5</p>

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в предварительной подогретой ступке расплавляют 10,0 г вазелина, 3,5 г ланолина безводного и получаем мазь-сплав. В части мази-сплава, охлажденной до 40°C, растворяем 0,2 г ментола. Отодвигаем полученную мазь-раствор на край ступки, либо снимаем на капсулу.

Вторую часть мази-сплава используем для изготовления мази-сuspензии и мази-эмульсии. В ступку помещают 1,0 г цинка оксида и тщательно перемешивают с небольшим количеством (0,5 г) сплава вазелина с ланолином, затем добавляют остальной сплав и перемешивают до отсутствия отдельных видимых частиц цинка оксида. Полученную массу снимают скребком со стенок ступки и отодвигают на край ступки. В ступку помещают 0,1 г эфедрина гидрохлорида и димедрола и растворяют в воде в 1,5 мл (то есть 30 капель). Раствор эмульгируют мазью-сuspензией до появления характерного потрескивания. Полученную мазь тщательно перемешивают с ранее изготовленной и помещенной на край ступки мазью-раствором до получения однородной массы светло-желтого цвета с характерным запахом ментола.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: мазь светло-желтого цвета с характерным запахом ментола.

Масса мази 16,4±1,0, что соответствует нормам допустимых отклонений в общей массе мазей.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: мазь помещают в стеклянный контейнер с навинчивающейся крышкой. Наклеивают номер рецепта. Опечатаывают и оформляют этикеткой «Наружное», предупредительные надписи: «Хранить в за-

щищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C».

Контроль правильности упаковки и маркировки: емкость соответствует количеству мази. Укупорка правильная.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (*согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, оформить паспорт письменного контроля.

2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.

3. Оценить качество изготовленных суппозиториев.

4. Оформить суппозитории к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Пример 1.

МЕТОД ВЫКАТЫВАНИ

Выписан рецепт:

<i>Rp.: Extracti Belladonnae</i>	<i>0,015</i>
<i>Novocaini</i>	<i>0,03</i>
<i>Olei Cacao</i>	<i>1,5</i>
<i>Misce fiat suppositorium</i>	
<i>Da tales doses № 6</i>	
<i>Signa. По одной свече при болях.</i>	

Свойства ингредиентов: экстракт красавки (*Extractum Belladonnae*) - густая масса темно-бурого цвета, своеобразного запаха. Список «Б».

Новокаин (*Novocainum*) - бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень легко растворим в воде, легко в спирте этиловом. Список «Б».

Масло какао (*Oleum Cacao*) - плотная однородная масса желтоватого цвета, слабого ароматного запаха какао, плавится при 30-34°C, превращаясь в прозрачную жидкость.

Совместимость ингредиентов прописи: Ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: Выписана лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой суппозитории ректальные на гидрофобной основе с фармацевтическими субстанциями списка «Б» -

густым экстрактом красавки и легкорастворимым в воде новокаином. По дисперсологической классификации - это свободная всесторонне дисперсная, формированная система с упруговязкой дисперсионной средой.

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: Экстракт красавки густой: ВРД - 0,05 г, РД - 0,015 г; ВСД - 0,15 г, СД - 0,045 г. Дозы не завышены.

Новокаин: ВРД - 0,25 г, РД - 0,03 г; ВСД - 0,75 г, СД - 0,09 г. Дозы не завышены.

Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата _____ Рецепт №	Экстракта Белладонны густого:
Novocainum 0,18	$0,015 \times 6 = 0,09$
Extractum Belladonnae solutum gutt. V	Раствор экстракта густого Белладонны:
Oleum Cacao 9,0	1:2 - 5 капель
m общ = 9,36;	0,1 густого экстракта - 6 кап.
1,56 № 6	$0,09 - x, x = 5,4 \approx 5$ капель
Изготовил: (подпись)	Новокаина $0,03 \times 6 = 0,18$
Проверил: (подпись)	Масло какао $1,5 \times 6 = 9,0$
Реализовал: (подпись)	Общая масса $9,36 \times (9,0 + 0,18 + 0,18)$
	Ср. масса суппозитория 1,56

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: для изготовления суппозиторий числом 6 по данной прописи следует взять 0,18 новокаина, что составляет по отношению к общей массе около 2 %. Новокаин легко растворим в воде. Отвешивают 0,18 г новокаина, помещают в ступку и добавляют 5 капель раствора густого экстракта красавки. К полученному раствору добавляют в несколько приемов измельченное масло какао, каждый раз уминая пестиком до получения пластичной массы. Массу собирают на капсулу из парафинированной бумаги, взвешивают, отмечают на рецепте и паспорте. Далее из массы формируют стержень, делят его на шесть равных порций. Выкатывают шарики, из которых формируют суппозитории. Формирование суппозиторий проводят с использованием пильной машинки.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль. Суппозитории имеют торпедообразную форму, на срезе однородны.

Время полной деформации до 15 мин. Отклонение в массе $\pm 5 \%$, что соответствует Государственной фармакопее Республики Беларусь.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: суппозитории заворачивают в «косыночки» из парафинированной бумаги, помещают в картонную коробку. Наклеивают но-

мер рецепта, оформляют этикеткой «Наружное», предупредительные надписи: «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре $8^{\circ}\text{C}-15^{\circ}\text{C}$ ».

Контроль правильности упаковки и маркировки: упаковка правильная.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (*согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г*.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 2.

МЕТОД ВЫЛИВАНИЯ

Способом выливания можно готовить суппозитории на гидрофобных и гидрофильных основах. При расчетах количества основы исходят из объема гнезда матрицы а также необходимо учесть объем, занимаемый фармацевтическими субстанциями, для чего используют *заместительный коэффициент и обратный коэффициент замещения*.

<i>Выписан рецепт:</i>	$1/E_{\text{ж}}$	Количество основы, которое занимает такой же объем, что и фармацевтических субстанций
Возьми: Стрептоцида 0,1	стрептоцида	$0,61 \times 2,0 = 1,22$
Антипирина 0,12	- 0,61	$0,80 \times 2,4 = 1,92$
Анестезина 0,2	антипирина	$0,75 \times 4,0 = 3,0$
Ксероформа 0,15	- 0,80	$0,63 \times 3,0 = 1,39$
Бутирола достаточное количество	анестезина -	Всего основы: 8,03
Смешай, чтобы получилась свеча.	0,75	
Дай такие дозы числом 20.	ксероформа	
Обозначь. По одной свече два раза в день.	- 0,63	

Объем гнезда формы равен 3,0 г гидрофобной основы.

Бутирола взяли бы $(3,0 \times 20) = 60,0$ г

С учетом $1/E_{\text{ж}}$ для фармацевтических субстанций бутирола необходимо взять:

$$60,0 - 8,03 = 51,97 \text{ г}$$

При расчете гидрофильной основы следует учитывать то, что при одинаковой массе гидрофильная и гидрофобная основы будут занимать разные объемы, так как плотности основ различные. Плотность жировой основы -

0,95 г; желатино-глицериновой - 1,15 г. Следовательно, гидрофильной основы следует брать больше, чем жировой, так как плотность ее в 1,21 раза выше.

Выведение коэффициента пересчета количества основы:

V_1 - объем гидрофильной основы,

V_2 - объем гидрофобной основы,

m_1 - масса гидрофильной основы,

m_2 - масса гидрофобной основы, (известна, так как рассчитывается из предложенного рецепта),

$$\rho_1 = 1,15, \rho_2 = 0,95.$$

$$m = \rho V$$

$$V_1 = \frac{m_1}{\rho_1}, \quad V_2 = \frac{m_2}{\rho_2}, \quad V_1 = V_2 = const, \quad \frac{m_1}{\rho_1} = \frac{m_2}{\rho_2},$$

$$m_1 \rho_2 = m_2 \rho_1, \quad m_1 = \frac{\rho_1 m_2}{\rho_2}, \quad m_1 = m_2 \frac{1,15}{0,95},$$

$$m_1 = m_2 1,21$$

Пример 3.

Выписан рецепт:

Возьми: Кислоты борной 0,25

Ихтиола 0,2

Массы желатино-глицериновой достаточное количество

Смешай, чтобы образовался пессарий.

Дай такие дозы числом 10.

Обозначь. По одному пессарию один раз в день.

1. Рассчитываем количество гидрофобной основы

$1/E_{\text{ж}}$	Количество основы, которое занимает такой же объем, что и фармацевтические субстанции
ихтиола - 0,91	$0,91 \times 2,0 = 1,82$
кислоты борной - 0,625	$0,625 \times 2,5 = 1,56$
	Всего основы: 3,38

Объем гнезда формы равен 3,0 г гидрофобной основы.

Жировой основы взяли бы $(3,0 \times 10) = 30,0$ г

С учетом $1/E_{\text{ж}}$ для фармацевтических субстанций жировой основы необходимо взять:

$$30,0 - 3,38 = 26,62 \text{ г}$$

2. Рассчитываем количество гидрофильной основы

$$26,62 \times 1,21 = 32,21$$

3. Рассчитываем необходимое количество желатина, глицерина и воды, исходя из соотношения 1:5:2

желатина - 4,02 г

глицерина - 20, 13 г

воды - 8,04 мл

Аналогичные расчеты можно производить при использовании полиэтиленоксида.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ПАЛОЧЕК: при прописывании палочек в рецепте указывается не количество основы, а длина и диаметр палочки. Следовательно, количество основы необходимо рассчитать.

Палочку можно представить как цилиндр, следовательно нам необходимо узнать объем цилиндра.

$$m = \rho V,$$

$$V = \pi r^2 h, \text{ где } h - \text{высота цилиндра,}$$

$$V = 3,14 \times \left(\frac{d}{2}\right)^2 \times h, h = 0,785 \times d^2 \times \rho,$$

$m = 0,785 \times d^2 \times h \times \rho$ - количество основы на одну палочку, при плотности ρ ;

на количество n :

$$m = 0,785 \times d^2 \times h \times \rho \times n$$

Изготовление палочек производится по общим правилам изготовления суппозиторий.

ТЕМА «ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.
2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.
3. Оценить качество изготовленных лекарственных форм на каждом этапе в соответствии с технологической схемой изготовления.
4. Оформить изготовленные лекарственные формы к реализации.
5. Оформить лицевую сторону ППК и журнал регистрации отдельных стадий изготовления инъекционных растворов.

Алгоритм выполнения работы:

Пример 1.

Выписан рецепт:

Rp.: Solutionis Analgini 25 % - 30 ml

Sterilisetur! Da. Signa. По 1 мл внутримышечно 3 раза в день.

Свойства ингредиентов: анальгин (Analginum) - белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком крупноигльчатый кристаллический порошок, легко растворим в воде.

Совместимость ингредиентов прописи: пропись включает одну фармацевтическую субстанцию - анальгин.

Характеристика лекарственной формы: жидкая лекарственная форма для инъекционного применения, представляющая собой истинный раствор, в состав которого входит субстанция списка «Б».

Проверка правильности выписывания рецепта, доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: высшие дозы анальгина для внутримышечного введения: ВРД - 0,5 г, ВСД - 1,5 г.

В 1 мл 25 % раствора анальгина содержится 0,25 г.

Разовая доза - 0,25 г.

Суточная доза ($0,25 \times 3$) - 0,75 г.

Дозы не превышены. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата № рецепта	Анальгина 7,5
Aquae ad iniectionalia 24,9	Воды для инъекций:
<u>Analgini 7.5 KUO 0.68</u>	$30 - (7,5 \times 0,68) = 24,9$ мл
V общ = 30 мл	0,68 – коэффициент увеличения объема анальгина
Простерилизовано	
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в рецепте прописан раствор субстанции, хорошо растворимой в воде, для парентерального применения. Раствор готовят массо-объемным способом в асептических условиях для обеспечения минимального загрязнения растворов микроорганизмами

Создание асептических условий достигается изготовлением инъекционных лекарственных средств из стерильных субстанций, в стерильной посуде и в специально оборудованном помещении. Однако асептика не может гарантировать полную стерильность растворов, поэтому они в дальнейшем подвергаются стерилизации.

При расчете количества воды для инъекций необходимо учитывать, что концентрация анальгина превышает 3 % и, согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь, необходимо учитывать коэффициент увеличения объема.

В асептическом блоке в стерильной подставке в 24,9 мл воды для инъекций растворяют 7,5 г анальгина («годен для инъекций»). Изготовленный раствор фильтруют через двойной стерильный беззольный фильтр с комочком длинноволокнистой ваты. Можно для фильтрации использовать стеклянный фильтр № 4. Раствор фильтруют в стерильный контейнер объемом 50 мл из нейтрального стекла. Укупоривают контейнер стерильной резиной

вой пробкой и обкатывают алюминиевым колпачком. Проверяют раствор на прозрачность, отсутствие механических включений, цветность. Затем раствор стерилизуют в автоклаве при 120°C 8 мин. После стерилизации и охлаждения раствор передают на контроль повторно.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль. бесцветная, прозрачная жидкость. Механические включения отсутствуют. Объем лекарственной формы $30 \pm 1,2$ мл, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 4\%$) в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: контейнер прозрачного стекла укупорен герметично резиновой пробкой «под обкатку», наклеивают номер рецепта и этикетки: «Для инъекций», «Стерильно», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера из нейтрального стекла соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует требованиям нормативных правовых актов.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, дозы анальгина не превышены, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно *Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 2.

Выписан рецепт:

Rp.: Solutionis Dibazoli 1 % - 50 ml

Sterilisetur! Da. Signa. По 2 мл 1 раз в день подкожно.

Свойства ингредиентов: дибазол (Dibazolum) - белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде.

Совместимость ингредиентов прописи: пропись включает одну фармацевтическую субстанцию - дибазол.

Характеристика лекарственной формы: жидкая лекарственная форма для инъекционного применения, представляющая собой истинный раствор, в состав которого входит субстанция списка «Б».

Проверка правильности выписывания рецепта, доз фармацевтических субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации: высшие дозы дибазола для внутривенного и внутримышечного введения для 1 % раствора 2 мл и 4 мл: ВРД - 0,02 г; ВСД - 0,04 г.

В 2 мл 1 % раствора содержится 0,02 г дибазола.

Разовая доза - 0,02 г.

Суточная доза 0,02 г.

Дозы не превышены. Рецепт выписан правильно.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата № рецепта	Дибазол 0,5
Aquae ad iniectionabilia ad 50 ml	Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М 0,5 мл
Dibazoli 0,5	Воды для инъекций до 50 мл
Solutionis acidi hydrochlorici 0.1M 0.5 ml	
V общ. = 50 мл	
Простерилизовано	
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: в рецепте прописан раствор для подкожного введения, в состав которого входит субстанция, растворимая в воде. Инъекционные растворы дибазола нуждаются в стабилизации 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной.

В асептических условиях в стерильной мерной колбе емкостью 50 мл в части воды для инъекций растворяют 0,5 г дибазола, добавляют 0,5 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводят водой до метки. Изготовленный раствор фильтруют в отпускной контейнер емкостью 50 мл из нейтрального стекла через двойной стерильный беззольный фильтр с подложным мочком длинноволокнистой ваты. Контейнер укупоривают стерильной резиновой пробкой и обкатывают алюминиевым колпачком, проверяют раствор на отсутствие механических примесей, для чего контейнер переворачивают вверх дном и просматривают в проходящем свете, на черном фоне. Если при осмотре обнаруживаются механические частицы, операцию фильтрации повторяют. Контейнер с изготовленным раствором помещают в автоклав и стерилизуют при 120°C 8 мин. После охлаждения раствор передают на контроль.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: бесцветная, прозрачная жидкость. Механические включения отсутствуют. Объем лекарственной формы 50±2 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (±4 %) в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: раствор помещают в контейнер прозрачного нейтрального стекла, укупоривают герметично «под обкатку», наклеивают номер рецепта и этикетки: «Для инъекций», «Стерильно», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C-15°C».

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера из нейтрального стекла соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует нормативным правовым актам.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, дозы дибазола не завышены, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г), оформление лекарственного средства соответствует требованиям Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 3.

Выписан рецепт:

*Rp.: Solutio Ringer-Locke 1000 ml
Sterilisetur!*

Da. Signa. Для внутривенного введения.

Раствор Рингера-Локка готовится по следующей прописи:

*Rp.: Natrii chloridi 9,0
 Calcii chloridi 0,2
 Natrii hydrocarbonatis 0,2
 Kalii chloridi 0,2
 Glucosi 1,0
 Aquae ad iniectabilia ad 1000 ml
 Misce. Sterilisetur!*

Da. Signa. раствор Рингер-Локка.

Свойства ингредиентов: натрия хлорид (Natrii chloridum) - белый кристаллический порошок, соленого вкуса, легко растворим в воде.

Калия хлорид (Kalii chloridum) - белый кристаллический порошок, без запаха, легко растворим в воде.

Кальция хлорид (Calcii chloridum) - бесцветные кристаллы горько-соленого вкуса. Гигроскопичен, расплывается на воздухе.

Натрия гидрокарбонат (Natrii hydrocarbonas) - белый кристаллический порошок, без запаха, солено-щелочного вкуса, устойчив в сухом воздухе, медленно расплывается во влажном.

Глюкоза (Glucosum) - белый мелкокристаллический порошок без запаха, сладкого вкуса.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: жидкая лекарственная форма для внутривенного, а также для введения в клизмах при больших потерях жидкости организмом и при интоксикациях (токсическая диспепсия, холера, состояние после операции). Лекарственная форма является истинным раствором, в состав которого не входят субстанции списков «А» и «Б». Раствор представ-

ляет собой прозрачную бесцветную жидкость слабо-щелочной реакции. Раствор стерилен и является апиогенным.

Проверка правильности выписывания рецепта - рецепт выписан правильно, проверка доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации - в данном случае не требуется.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:		Оборотная сторона паспорта письменного контроля:	
Дата	№ рецепта	Воды для инъекций 500 мл	
Aquae ad iniectionabilia	500 ml	Натрия хлорида	9,0
Natrii chloridi	9,0	Калия хлорида	0,2
Kalii chloridi	0,2	Кальция хлорида	0,2
Calcii chloridi	0,2	Глюкозы	1,0
Glucosi	1,0		
Простерилизовано!			
Изготовил	(подпись)		
Проверил	(подпись)		
Реализовал	(подпись)		
Дата	№ рецепта	Воды для инъекций 500 мл	
Aquae ad iniectionabilia	500 ml	Натрия гидрокарбоната 0,2	
Natrii hydrocarbonatis	0,2		
Простерилизовано!			
Изготовил	(подпись)		
Проверил	(подпись)		
Реализовал	(подпись)		

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: раствор Рингер-Локка получают путем смешивания равных объемов двух отдельно изготовленных растворов, один из которых представляет собой раствор натрия гидрокарбоната (рН 7,8-8,6), другой - раствор глюкозы с хлоридами натрия, калия, кальция (рН 5,5-6,5).

Растворы в контейнерах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см (атм) при температуре 119-121°C.

Растворы в контейнерах объемом до 100 мл стерилизуют в течении 8 мин, от 100-500 мл 12 мин, свыше 500 мл - 15 мин.

Контейнеры с раствором оформляют этикетками с указанием номера анализа и номеров серий исходных растворов.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: бесцветная, прозрачная жидкость. Механические включения отсутствуют.

Объем лекарственной формы 1000 ± 10 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 1\%$) в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: реализуются в контейнерах вместимостью 100, 150, 500 мл, укупоренных резиновыми пробками 25 П, ИР-21 под обкатку алюминиевыми колпачками.

Контейнеры с раствором натрия гидрокарбоната заполняют на половину номинальной емкости (например, разливают по 200 мл в контейнеры вместимостью 450 мл). Солевой раствор с глюкозой в этом случае разливают по 200 мл в контейнеры вместимостью 250 мл. Растворы укупорируют и маркируют. При маркировке каждый из растворов, входящий в состав раствора Рингера-Локка, должен быть обозначен индивидуально.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера из нейтрального стекла соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует действующим нормативным правовым актам.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (*согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 4.

Выписан рецепт:

Rp.: Natrii chloridi 0,9 % - 1000 ml

Sterilisetur! Da. Signa. Для внутривенного введения.

Свойства ингредиентов: натрия хлорид (*Natrii chloridum*) - белый кристаллический порошок, соленого вкуса, без запаха, растворим в воде (1:3).

Совместимость ингредиентов прописи: прописана лекарственная форма, содержащая одну фармацевтическую субстанцию.

Характеристика лекарственной формы: жидкая лекарственная форма для внутривенного, подкожного введения и в клизмах, как дезинтоксикационное средство, а также при больших потерях жидкости организмом и при интоксикациях (токсическая диспепсия, холера, состояние после операции). Лекарственная форма является истинным раствором, в состав которого не входят фармацевтические субстанции списков «А» и «Б». Раствор представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. Раствор стерilen и является апиогенным.

Проверка правильности выписывания рецепта - рецепт выписан правильно, проверка доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации - в данном случае не требуется.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:	Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата № рецепта	Воды для инъекций 1000 мл
Aquae ad iniectionabilia 1000 ml	Натрия хлорида 9,0
Natrii chloridi 9,0	
Простерилизовано!	Общий объем – 1000 мл
Изготовил (подпись)	
Проверил (подпись)	
Реализовал (подпись)	

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: для изготовления раствора натрия хлорид предварительно нагревают в суховоздушном стерилизаторе при температуре 180°C в течение 2 ч с целью депирогенизации. В асептических условиях на стерильных весах отвешивают простерилизованной водой для инъекций до объема 1000 мл. Раствор фильтруют в стерильные контейнеры.

Растворы в контейнерах стерилизуют в паровом стерилизаторе паром под давлением 1-1,1 кгс/см (атм) при температуре 119-121°C.

Растворы в контейнерах объемом до 100 мл стерилизуют в течении 8 мин, от 100-500 мл 12 мин, свыше 500 мл - 15 мин.

Контейнеры с раствором оформляют этикетками с указанием номера анализа и номеров серий исходных растворов.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: бесцветная, прозрачная жидкость. Механические включения отсутствуют.

Объем лекарственной формы 1000±10 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (± 1 %) в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: выпускаются в стеклянных контейнерах вместимостью 100, 100, 200, 250, 400, 500 и 1000 мл, укупоренных резиновыми пробками 25 П, ИР-21 под обкатку алюминиевыми колпачками, в пластиковых контейнерах по 100, 250, 500 и 1000 мл.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера из нейтрального стекла соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует нормативным правовым актам.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт

письменного контроля оформлен верно (согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г), оформление лекарственного средства соответствует требованиям Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 5.

Выписан рецепт:

Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% 10 мл

Da. Signa: По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Свойства ингредиентов: пилокарпина гидрохлорид (Pilocarpini hydrochloridum) - бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде. Список «А».

Вода очищенная (Aqua purificata) - бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса

Совместимость ингредиентов прописи: пропись включает одну фармацевтическую субстанцию - пилокарпина гидрохлорид.

Характеристика лекарственной формы: выписана жидкая лекарственная форма - глазные капли, представляющая водный раствор легкорасворимой субстанции списка «А».

Проверка правильности выписывания рецепта - рецепт выписан правильно, проверка доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации - в глазных каплях проверка доз не проводится.

Оформление паспорта письменного контроля:

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:

Выдал: Pilocarpini hydrochloridi 0,1

Дата _____ подпись _____

Получил:

Pilocarpini hydrochloridi 0,1

Дата _____ подпись _____

Дата _____ № рецепта _____

Aquae purificatae 10 ml

Pilocarpini hydrochloridi 0,1

Natrii chlondi 0,07 Объем 10 мл

Изготовил _____ (подпись)

Проверил _____ (подпись)

Реализовал _____ (подпись)

Оборотная сторона паспорта письменного контроля:

Пилокарпина гидрохлорида 0,1

Хлорида натрия:

$0,09 - (0,1 \times 0,22) = 0,068 = 0,07$, где 0,22 - изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду

Воды очищенной 10 мл

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: одним из требований, предъявляемых к глазным каплям, является их изотоничность. Изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,22. Чтобы получить изотонический раствор в объеме 10 мл, следует взять 0,09 г хлорида натрия. Учитывая то, что 0,1 г пилокар-

пина гидрохлорида создает также осмотическое давление, что и $(0,1 \times 0,22) = 0,022$ г натрия хлорида, последнего достаточно взять для изотонирования

$$0,09 - 0,022 = 0,068 = 0,07 \text{ г.}$$

В асептических условиях в стерильную подставку отмеривают 5 мл воды очищенной и растворяют 0,1 г пилокарпина гидрохлорида и 0,07 г натрия хлорида. Раствор фильтруют в стерильный отпускной контейнер нейтрального стекла через предварительно промытый стерильный складчатый бумажный фильтр и через тот же фильтр профильтровывают оставшееся количество растворителя. Контейнер с раствором укупоривают стерильной резиновой пробкой, просматривают на отсутствие механических включений. Контейнер укупоривают металлическим колпачком с помощью обжимного устройства. Контейнер обвязывают пергаментной бумагой, оставляя «язычок», на котором делают надпись о наименовании и концентрации раствора. Раствор стерилизуют под давлением при 120° в течение 8 мин.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: изготовленные капли бесцветные. Механические включения отсутствуют. При переворачивании контейнера раствор не подтекает, что свидетельствует о герметичности упаковки.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: пенициллиновый контейнер оформляют этикеткой розового цвета «Глазные капли», на которой указывают номера аптеки, рецепта, дату и Ф.И.О. пациента, способ применения. Наклеивают предупредительные этикетки «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C », «Обращаться с осторожностью». Контейнер печатают сургучом, выписывают сигнатуру.

Контроль правильности упаковки и маркировки: объем контейнера соответствует объему лекарственной формы. Оформление соответствует нормативным правовым актам.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.), оформление лекарственного средства соответствует требованиям Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

Пример 6.

Выписан рецепт:

Rp.: Unguenti Xeroformii 0,5 % - 10,0

Da. Signa. Глазная мазь.

Свойства ингредиентов: ксероформ (Xeroformium) мелкий аморфный порошок желтого цвета со слабым своеобразным запахом. Практически не растворим в воде, 95 % спирте этиловом, эфире диэтиловом и хлороформе.

Вазелин сорта «для глазных мазей» (Vaselinum) - однородная тянущаяся нитями масса слегка желтоватого цвета, абсолютно без запаха, не содержит восстанавливающих веществ. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте этиловом, растворим в эфире этиловом и хлороформе, смешивается во всех отношениях с жирами и жирными маслами (кроме касторового) и восками.

Совместимость ингредиентов прописи: ингредиенты прописи совместимы.

Характеристика лекарственной формы: выписана мягкая лекарственная форма, представляющая собой глазную мазь фармакопейного состава: ксероформа 10 частей, вазелина 9 частей.

Проверка правильности выписывания рецепта - рецепт выписан правильно, проверка доз субстанций списков «А» и «Б» и норм единовременной реализации - лекарственная форма для наружного применения - дозы не проверяются.

Оформление паспорта письменного контроля.

Лицевая сторона паспорта письменного контроля:		Оборотная сторона паспорта письменного контроля:
Дата	№ рецепта	Расчет на 10 грамм:
	Xeroformii 1,0	Ксероформа:
	Vasellini 9,0	10,0 - 100 частей
	m общ = 10,0	X - 1 часть X = 1,0
Изготовил	(подпись)	Вазелина:
Проверил	(подпись)	90,0 - 100 частей
Реализовал	(подпись)	X - 9 частей X = 9,0

Технология изготовления лекарственной формы с теоретическим обоснованием: ксероформ мелкий аморфный порошок практически не растворим в воде, поэтому готовят мазь суспензионного типа. В качестве вспомогательной жидкости используют стерильное вазелиновое масло. В асептических условиях в стерильной ступке тщательно измельчают стерильным пестиком 0,05 г ксероформа с несколькими каплями стерильного вазелинового масла. Затем частями добавляют 9,0 г вазелина (сорта «для глазных мазей») и тщательно перемешивают до однородности.

Оценка качества лекарственного средства:

Органолептический контроль: мазь желтого цвета, однородная. Масса мази $10,0 \pm 1,0$, что соответствует нормам допустимых отклонений ($\pm 10\%$) в соответствии с *Государственной фармакопеей Республики Беларусь*.

Упаковка, маркировка, реализация:

Упаковка и маркировка: готовую мазь помещают в стерильный контейнер оранжевого стекла на 10,0 г и закрывают навинчивающейся крышкой с прокладкой из стерильного пергамент. Оформляют розовой этикеткой «Глазная мазь» и предупредительными этикетками «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте при температуре 8°C - 15°C ».

Контроль правильности упаковки и маркировки: емкость контейнера соответствует количеству мази. Укупорка правильная. Оформление соответствует.

Анализ документации: имеющиеся фамилия пациента на квитанции, фамилия на этикетке и рецепте, а также номер рецепта, паспорта письменного контроля и номер на этикетке лекарственного средства соответствуют друг другу. Ингредиенты совместимы, расчеты произведены правильно, паспорт письменного контроля оформлен верно (*согласно Постановлению МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.*), оформление лекарственного средства соответствует требованиям *Постановления МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.*

Реализация: лекарственное средство может быть реализовано пациенту.

ТЕМА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ»

1. Изучить предложенный рецепт, описать свойства и совместимость входящих ингредиентов, дать характеристику лекарственной формы, проверить выписанные дозы, если в состав порошков входят фармацевтические субстанции списков «А» или «Б», оформить паспорт письменного контроля.

2. Обосновать технологию изготовления лекарственной формы и изготовить её.

3. Оценить качество изготовленных лекарственных форм.

4. Оформить изготовленные лекарственные формы к реализации.

Алгоритм выполнения работы:

Пример 1.

Выписан рецепт:

*Rp.: Dimedroli 0,03
Acidi ascorbinici
Euphyllini aa 0,1
Misce ut fiat pulvis
Da tales doses N 20.
Signa. По 1 порошку 3 раза в день.*

Зуфиллин дает отсыревающую смесь с димедролом. Порошки такого состава на третий день отсыревают и становятся непригодными к употреблению

Для преодоления несовместимости зуфиллин по согласованию с врачом заменяют на соответствующее количество теофиллина.

Пример 2.

Выписан рецепт:

*Rp.: Sol. Collargoli 0,5 % - 10 ml
Zinci sulfatis 0,05
Misce. Da. Signa. По 3 капли*

3 раза в день в левый глаз.

Колларгол несовместим с электролитами вследствие коагуляции коллоидных частиц и образования осадка.

Для преодоления несовместимости можно рекомендовать врачу выписать растворы колларгола и цинка сульфата по отдельности (раствора колларгола 0,5 % 10 мл и раствора цинка сульфата 0,5 % 10 мл).

Рецепт, содержащий несовместимые субстанции, считается недействительным. В этом случае работник аптеки обязан связаться с врачом, выписавшим рецепт, уточнить совместимость, после чего отпустить лекарственное средство пациенту.

Если для преодоления несовместимости достаточно одного изменения технологии изготовления, провизор может не согласовывать этот вопрос с врачом и действовать самостоятельно. Если преодоление несовместимости связано с изменением состава или количества действующих веществ, введением вспомогательных веществ, разделением одной лекарственной формы на две, заменой одной лекарственной формы на другую, вопрос необходимо согласовывать с врачом.

Все неправильно выписанные рецепты остаются в аптеке, погашаются штампом «Рецепт недействителен» и регистрируются в специальном журнале с обязательным сообщением о неправильно выписанном рецепте руководителю организации здравоохранения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Таблица 1 – Соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием спирта этилового в растворе

Плотность спирта этилового в растворе					Плотность спирта этилового в водно-спиртовом растворе					Плотность спирта этилового в водно-спиртовом растворе				
Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе								
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C					
	по массе	по объему				по массе	по объему							
0,99823	0,00	0,00	0,00	0,00	0,9878	6,00	52	94	62					
80	12	16	13	16	6	13	67	6,05	77					
0,9978	23	29	23	29	4	26	83	18	94					
6	34	43	34	43	2	39	99	31	8,10					
4	44	56	44	56	0	52	8,15	43	27					
2	55	70	55	70	0,9868	65	32	57	44					
0	66	83	66	83	6	78	48	69	61					
0,9968	77	97	77	97	4	92	64	82	77					
6	87	1,10	87	1,10	2	7,05	80	95	93					
4	98	24	98	24	0	18	97	7,08	9,11					
2	1,09	38	1,09	38	0,9858	32	9,13	21	27					
0	20	51	19	51	6	45	30	34	45					
0,9958	31	65	32	66	4	58	47	47	62					
6	42	79	41	80	2	72	63	60	78					
4	52	92	52	93	0	85	80	73	96					
2	63	2,06	63	2,07	0,9848	99	97	87	10,13					
0	74	20	74	21	6	8,12	10,13	8,00	30					
0,9948	85	34	85	35	4	26	30	13	47					
6	96	48	96	50	2	39	47	26	65					
4	2,07	62	2,07	64	0	53	63	39	82					
2	19	76	18	78	0,9838	67	80	52	99					
0	29	90	39	92	6	80	97	66	11,17					
0,9938	41	3,04	40	3,06	4	94	11,14	79	34					
6	52	18	51	20	2	9,08	31	93	52					
4	63	32	62	34	0	22	48	9,06	70					
2	75	46	73	48	0,9828	35	65	19	87					
0	86	60	84	63	6	49	82	33	12,04					
0,9928	97	74	95	77	4	63	99	46	22					
6	3,09	89	3,07	92	2	77	12,16	60	40					
4	20	4,03	18	4,06	0	91	34	74	58					
2	32	17	29	20	0,9818	10,05	51	87	75					
0	44	32	41	36	6	19	68	10,01	93					
0,9918	55	46	52	50	4	34	85	14	13,11					
6	67	61	64	65	2	48	13,03	28	29					
4	78	75	75	80	0	62	20	42	47					
2	90	90	87	95	0,9808	76	38	56	66					
0	4,02	5,05	99	5,10	6	91	55	69	83					
0,9908	14	20	4,10	25	4	11,05	73	84	14,02					
6	26	35	22	41	2	20	90	97	20					
4	38	50	34	56	0	34	14,08	11,11	38					
2	50	65	46	71	0,9798	49	26	25	57					
0	62	80	58	87	6	64	44	40	76					
0,9898	75	95	70	6,02	4	78	62	54	94					
6	87	6,10	81	17	2	93	49	67	15,12					
4	99	26	94	34	0	12,07	97	82	31					
2	5,11	41	5,05	49	0,9788	22	15,15	96	50					
0	24	57	19	65	6	37	34	12,11	69					
0,9888	37	73	31	81	4	52	52	25	88					
6	49	88	43	97	2	67	70	39	16,07					
4	62	7,04	56	7,13	0	81	88	53	26					
2	75	20	68	29	0,9778	96	16,08	68	44					
0	87	36	81	46	6	13,11	25	83	66					

Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	27	43	97	8/3	4	65	51	92	47
2	42	61	13,11	17,01	2	80	68	21,06	65
0	57	80	26	21	0	94	85	19	83
0,9768	72	98	40	40	0,9658	22,09	27,03	33	28,02
6	87	17,17	55	60	6	23	20	47	20
4	14,02	35	69	79	4	37	37	60	38
2	18	54	84	99	2	52	54	74	56
0	33	73	99	18,19	0	66	71	87	75
0,9758	49	91	14,14	38	0,9648	81	88	22,00	93
6	64	18,10	29	58	6	95	28,05	14	29,12
4	80	29	44	78	4	23,09	22	27	29
2	96	48	59	97	2	23	38	40	47
0	15,11	67	74	19,17	0	38	55	53	65
0,9748	27	86	89	37	0,9638	52	72	67	83
6	43	19,05	15,04	57	6	66	88	79	30,00
4	58	24	19	77	4	80	29,05	93	18
2	74	43	34	97	2	94	21	23,05	36
0	90	62	49	20,16	0	24,08	38	19	54
0,9738	16,05	81	64	36	0,9628	22	54	32	71
6	21	20,00	79	56	6	36	71	45	90
4	37	19	94	76	4	50	87	58	31,07
2	52	37	16,08	95	2	64	30,03	70	24
0	68	56	23	21,15	0	78	19	83	42
0,9728	84	75	38	35	0,9618	92	35	95	60
6	99	93	52	54	6	25,05	52	24,09	78
4	17,15	21,12	67	74	4	19	68	21	95
2	30	31	82	94	2	32	84	34	32,12
0	45	49	96	22,13	0	46	31,00	47	30
0,9718	61	68	17,11	33	0,9608	59	16	59	48
6	76	86	25	52	6	73	31	71	63
4	92	22,05	40	72	4	86	47	84	81
2	18,07	23	55	91	2	26,00	63	96	98
0	22	41	69	23,10	0	13	78	25,08	33,14
0,9708	37	60	84	31	0,9598	26	94	21	31
6	52	78	98	50	6	39	32,09	33	48
4	67	96	18,12	69	4	52	24	45	64
2	83	23,14	26	88	2	65	39	56	81
0	98	32	41	24,07	0	78	54	68	96
0,9698	19,13	50	55	26	0,9588	92	69	80	34,13
6	28	68	69	45	6	27,04	84	92	29
4	43	86	83	64	4	17	99	26,04	46
2	58	24,04	97	83	2	30	33,14	16	62
0	73	22	19,12	25,02	0	43	29	27	79
0,9688	88	40	26	21	0,9578	55	44	39	95
6	20,03	57	39	40	6	68	59	51	35,11
4	18	75	53	59	4	81	73	62	26
2	33	93	68	77	2	94	88	74	43
0	47	24,11	82	96	0	28,06	34,03	86	59
0,9678	62	28	95	26,15	0,9568	19	17	97	75
6	77	46	20,09	34	6	31	31	27,08	90
4	92	64	24	53	4	43	45	19	36,06
2	21,07	81	37	72	2	56	60	31	22
0	21	99	51	91	0	68	74	42	37
0,9668	36	26,16	65	27,09	0,9558	80	88	53	53
6	50	34	79	28	6	93	35,02	64	68

Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°С	миллилитров в 100 г при 20°С		в процентах		граммов в 100 мл при 20°С	миллилитров в 100 г при 20°С
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	29,05	16	75	84	4	29	23	33	76
2	17	30	86	99	2	40	35	43	90
0	29	44	97	37,15	0	50	46	51	45,03
0,9548	41	58	28,07	30	0,9438	61	58	61	17
6	53	72	19	46	6	71	70	70	30
4	65	85	30	51	4	82	82	80	44
2	77	99	41	76	2	93	94	89	58
0	89	36,13	52	92	0	36,03	43,05	98	71
0,9538	30,01	26	62	38,06	0,9428	16	17	34,07	84
6	16	40	73	21	6	24	28	16	97
4	25	53	83	36	4	34	39	25	46,10
2	36	67	94	51	2	45	51	34	23
0	48	80	29,05	66	0	55	62	43	36
0,9528	60	94	16	81	0,9418	65	74	52	49
6	72	37,07	26	96	6	76	85	61	62
4	84	20	36	39,10	4	86	97	70	75
2	95	34	47	25	2	96	44,08	79	88
0	31,07	47	57	40	0	37,07	19	88	47,01
0,9518	18	60	68	55	0,9408	17	30	96	14
6	30	73	78	69	6	27	42	35,06	27
4	41	86	88	84	4	37	53	15	41
2	53	99	98	98	2	47	64	23	53
0	64	38,12	30,09	40,12	0	58	75	32	66
0,9508	76	25	19	27	0,9398	68	86	41	79
6	87	38	29	42	6	48	98	50	93
4	99	51	39	56	4	88	45,09	59	48,06
2	32,10	64	50	70	2	98	20	68	18
0	21	77	60	85	0	38,09	31	76	31
0,9498	33	90	70	41,00	0,9388	19	42	85	43
6	44	39,03	81	14	6	29	53	94	56
4	55	15	90	28	4	39	64	36,02	69
2	66	28	31,00	42	2	49	75	11	82
0	78	40	10	56	0	59	86	20	95
0,9488	89	53	31,20	71	0,9378	69	97	28	49,07
6	33,00	66	30	86	6	79	46,08	37	20
4	11	78	40	99	4	89	19	46	33
2	22	91	50	42,14	2	99	30	54	46
0	33	40,04	60	28	0	39,09	41	63	58
0,9478	44	16	70	42	0,9368	19	52	72	71
6	55	28	79	56	6	29	63	80	84
4	66	41	89	70	4	39	73	88	96
2	77	53	99	84	2	49	84	97	50,08
0	88	65	32,08	98	0	59	95	37,06	21
0,9468	99	78	18	43,12	0,9358	69	47,06	14	34
6	34,10	90	28	26	6	79	17	23	47
4	21	41,02	38	39	4	89	27	31	59
2	32	15	48	54	2	99	38	40	72
0	43	27	57	68	0	40,09	49	48	85
0,9458	54	39	67	81	0,9348	19	59	56	97
6	65	51	76	95	6	29	70	65	51,10
4	76	63	86	44,08	4	38	81	73	22
2	86	75	95	22	2	48	92	82	35
0	97	87	33,05	35	0	58	48,02	90	47
0,9448	35,08	99	14	49	0,9338	68	13	99	60
6	19	42,11	24	63	6	78	23	38,07	72

Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	88	33	15	84	4	09	86	51	46
2	98	44	23	97	2	18	96	59	58
0	41,07	54	31	52,09	0	28	54,06	67	70
0,9328	17	65	40	22	0,9218	37	15	74	81
6	27	75	48	34	6	46	25	82	93
4	36	86	56	46	4	55	34	89	59,05
2	46	96	64	58	2	65	44	97	17
0	56	49,07	73	71	0	74	54	43,05	29
0,9318	65	17	81	83	0,9208	83	63	12	40
6	75	27	89	95	6	92	73	20	52
4	85	38	97	53,08	4	47,01	82	27	63
2	94	48	39,05	20	2	10	92	35	75
0	42,04	58	13	32	0	20	55,01	42	86
0,9308	13	69	22	45	0,9198	29	11	50	98
6	23	79	30	56	6	38	20	57	60,10
4	33	89	38	68	4	47	30	65	22
2	42	99	46	80	2	56	39	72	33
0	52	50,10	54	93	0	65	48	79	44
0,9298	61	20	62	54,05	0,9188	74	58	87	56
6	71	30	70	17	6	83	67	94	67
4	80	40	78	29	4	93	77	44,02	79
2	90	50	86	41	2	48,02	86	09	91
0	43,00	60	94	53	0	11	95	16	61,02
0,9288	09	71	40,02	66	0,9178	20	56,05	24	14
6	18	81	10	78	6	29	14	31	25
4	28	91	18	90	4	38	23	38	37
2	37	54,01	26	55,02	2	47	33	46	49
0	47	11	34	14	0	56	42	53	60
0,9278	56	21	42	26	0,9168	65	51	60	71
6	66	31	50	38	6	75	61	68	83
4	75	41	58	50	4	84	70	75	95
2	85	51	66	62	2	93	79	82	62,06
0	94	61	73	74	0	49,02	89	90	18
0,9268	44,04	71	81	86	0,9158	11	98	97	29
6	13	81	89	98	6	20	57,07	45,04	40
4	23	91	97	56,10	4	29	17	12	53
2	32	52,00	41,04	21	2	38	26	19	64
0	41	10	12	33	0	47	35	26	76
0,9258	51	20	20	45	0,9148	56	44	34	87
6	60	30	28	57	6	65	53	41	98
4	70	40	36	69	4	74	52	48	63,09
2	79	50	44	81	2	83	72	56	21
0	88	60	52	93	0	92	81	63	32
0,9248	89	69	59	57,04	0,9138	50,01	90	70	44
6	45,07	79	67	16	6	10	99	77	55
4	16	89	74	28	4	19	58,08	84	66
2	26	99	82	40	2	28	17	91	77
0	35	53,09	90	52	0	37	26	98	89
0,9238	44	18	97	63	0,9128	46	35	46,05	64,00
6	53	28	42,05	75	6	55	44	12	11
4	63	38	13	88	4	64	54	20	23
2	72	48	21	58,00	2	73	63	27	35
0	81	57	28	11	0	82	72	35	46
0,9228	91	67	36	23	0,9118	91	81	42	57
6	46,00	77	44	35	6	51,00	90	49	68

Плотность Р _ж	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность Р _ж	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	09	99	56	80	4	95	82	37	97
2	18	59,08	63	91	2	56,03	91	44	71,08
0	27	17	70	65,02	0	12	64,00	51	20
0,9108	36	26	77	14	0,8998	21	08	58	30
6	45	35	84	25	6	30	17	65	42
4	54	44	91	36	4	38	25	71	53
2	63	53	99	48	2	47	34	78	64
0	71	62	47,06	59	0	56	42	84	75
0,9098	80	71	13	70	0,8988	65	51	92	86
6	89	80	20	82	6	73	59	99	97
4	98	89	27	93	4	82	68	51,05	72,08
2	52,07	98	34	66,05	2	91	76	11	19
0	16	60,07	41	16	0	57,00	85	18	30
0,9088	25	16	48	27	0,8978	08	93	25	41
6	34	25	55	39	6	17	65,02	32	53
4	43	34	62	50	4	26	10	38	63
2	52	43	70	61	2	34	18	44	73
0	60	52	77	72	0	43	27	52	85
0,9078	69	60	83	83	0,8968	52	35	58	96
6	78	69	90	95	6	60	43	64	73,06
4	87	78	97	67,06	4	69	52	71	18
2	96	87	48,04	17	2	78	61	78	30
0	53,05	96	11	29	0	87	69	85	41
0,9068	14	61,05	18	41	0,8958	95	77	91	51
6	22	14	26	52	6	58,04	86	99	63
4	31	22	32	63	4	13	94	52,05	73
2	40	31	39	75	2	21	66,02	11	84
0	49	40	46	87	0	30	11	18	95
0,9058	58	49	53	96	0,8948	39	19	24	74,06
6	67	57	60	68,07	6	47	27	30	17
4	75	66	67	19	4	56	36	38	29
2	84	75	74	30	2	65	44	44	39
0	93	84	81	41	0	74	53	51	51
0,9048	54,02	92	87	52	0,8938	82	61	57	61
6	11	62,01	94	63	6	91	69	64	72
4	19	10	49,01	75	4	59,00	77	70	83
2	28	19	08	87	2	08	86	77	95
0	37	27	15	96	0	17	94	83	75,05
0,9038	46	36	22	69,08	0,8928	26	67,02	90	16
6	54	45	29	19	6	34	11	97	27
4	63	53	35	30	4	43	19	53,03	39
2	72	62	42	42	2	52	27	09	49
0	81	71	50	53	0	60	36	17	61
0,9028	89	79	56	63	0,8918	69	44	23	72
6	98	88	63	74	6	77	52	29	83
4	55,07	97	70	86	4	86	61	36	94
2	16	63,05	76	97	2	95	69	43	76,05
0	25	14	83	70,08	0	60,03	77	49	15
0,9018	33	22	90	19	0,8908	12	85	55	26
6	42	31	97	30	6	21	94	62	38
4	51	40	50,04	42	4	29	68,02	69	49
2	60	48	10	52	2	38	10	75	59
0	68	57	17	64	0	47	18	81	70
0,9008	77	65	24	75	0,8898	55	26	88	81
6	86	74	31	86	6	64	35	95	93

Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	72	43	54,01	77,04	4	44	83	48	83,01
2	81	51	07	14	2	52	91	55	12
0	90	59	14	25	0	61	98	60	22
0,8888	98	67	20	36	0,8778	69	73,06	66	33
6	61,07	75	26	47	6	78	14	73	45
4	15	83	33	57	4	86	22	79	56
2	24	91	39	68	2	95	29	85	66
0	33	69,00	46	80	0	66,03	37	91	77
0,8878	41	08	52	91	0,8768	12	45	97	87
6	50	16	59	78,02	6	20	53	58,03	98
4	58	24	65	12	4	29	60	09	84,08
2	67	32	71	23	2	37	68	15	19
0	76	40	78	34	0	46	76	22	30
0,8868	84	48	84	45	0,8758	54	84	28	42
6	93	56	90	56	6	63	91	33	51
4	62,01	64	96	66	4	71	99	40	63
2	10	72	55,03	77	2	80	74,07	46	74
0	18	80	09	88	0	88	15	52	85
0,8858	27	88	15	99	0,8748	97	22	58	95
6	36	96	22	79,10	6	67,05	30	64	85,06
4	44	70,05	29	21	4	14	37	70	16
2	53	12	34	31	2	22	45	76	27
0	61	20	41	42	0	31	53	82	38
0,8848	70	28	47	53	0,8738	39	61	89	49
6	79	36	53	64	6	47	68	94	59
4	87	45	60	75	4	56	76	59,01	70
2	96	53	67	86	2	64	84	07	81
0	63,04	61	73	97	0	73	91	12	91
0,8838	13	69	79	80,08	0,8728	81	99	19	86,03
6	21	77	86	19	6	90	75,06	24	12
4	30	85	92	30	4	98	14	31	24
2	39	93	98	40	2	68,07	22	37	35
0	47	71,01	56,05	51	0	15	29	42	45
0,8828	56	09	11	62	0,8718	24	37	49	56
6	64	17	17	73	6	32	45	55	67
4	73	25	24	84	4	41	52	61	77
2	82	33	30	95	2	49	60	67	89
0	90	41	36	81,06	0	58	68	73	87,00
0,8818	99	49	42	17	0,8708	66	75	79	10
6	64,07	57	49	28	6	75	83	85	21
4	16	65	55	39	4	83	90	91	31
2	24	72	61	49	2	92	98	97	42
0	33	80	67	60	0	69,00	76,06	60,03	53
0,8808	41	88	73	70	0,8698	08	13	09	63
6	50	96	80	81	6	17	21	15	74
4	59	72,04	86	93	4	25	28	21	85
2	67	12	92	82,04	2	34	36	27	96
0	76	20	99	15	0	42	43	32	88,06
0,8798	84	28	57,05	25	0,8688	51	51	39	17
6	93	36	11	36	6	59	58	44	27
4	65,01	44	17	47	4	68	66	51	38
2	10	51	23	57	2	76	74	57	50
0	18	59	29	68	0	84	81	62	60
0,8788	27	67	36	79	0,8678	93	89	69	71
6	35	75	42	90	6	70,01	96	74	81

Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	10	77,04	81	93	4	69	81,05	97	76
2	18	11	86	89,02	2	78	12	64,03	87
0	26	19	92	14	0	86	19	08	97
0,8668	35	26	98	24	0,8558	94	26	14	95,07
6	43	33	61,03	34	6	75,02	33	19	17
4	52	41	10	46	4	11	40	25	28
2	60	48	15	56	2	19	47	30	38
0	68	56	22	67	0	27	54	36	49
0,8658	77	63	27	77	0,8548	35	61	41	59
6	85	70	33	88	6	44	68	47	70
4	94	78	39	99	4	52	75	52	80
2	71,02	85	44	90,09	2	60	82	58	90
0	10	93	51	21	0	69	89	63	96,01
0,8648	19	78,00	61,56	31	0,8538	77	96	68	11
6	27	07	62	41	6	85	82,03	74	21
4	36	15	68	53	4	93	10	80	32
2	44	22	74	63	2	76,01	17	85	43
0	52	29	79	73	0	10	24	91	53
0,8638	61	37	86	84	0,8528	18	31	64,96	63
6	69	44	91	95	6	26	38	65,02	74
4	77	51	97	91,05	4	35	45	08	85
2	86	59	62,03	16	2	43	52	13	95
0	94	66	08	26	0	51	59	19	97,06
0,8628	72,03	73	14	36	0,8518	59	66	24	16
6	11	81	20	47	6	67	73	30	27
4	19	88	26	57	4	76	80	35	38
2	28	95	31	68	2	84	87	41	48
0	37	79,03	38	79	0	92	94	46	59
0,8618	44	10	43	90	0,8508	77,00	83,01	52	69
6	53	17	49	92,00	6	09	08	57	80
4	61	24	54	10	4	17	14	62	89
2	69	32	60	22	2	25	21	68	99
0	78	39	66	32	0	33	28	73	98,10
0,8608	86	46	72	42	0,8498	42	35	79	20
6	95	53	77	52	6	50	42	84	31
4	73,03	61	83	64	4	58	49	90	42
2	11	68	89	74	2	66	56	95	53
0	20	75	94	84	0	74	63	66,01	63
0,8598	28	83	63,01	96	0,8488	83	69	05	73
6	36	90	06	93,06	6	91	76	11	83
4	45	97	12	16	4	99	83	16	93
2	53	80,04	17	27	2	78,07	90	22	99,04
0	61	11	23	37	0	16	97	28	15
0,8588	70	19	29	49	0,8478	24	84,04	33	25
6	78	26	35	59	6	32	10	38	34
4	86	33	40	70	4	40	17	43	45
2	95	40	46	80	2	48	24	49	56
0	74,03	47	51	90	0	56	31	54	67
0,8578	11	54	57	94,01	0,8468	64	38	60	78
6	20	62	63	13	6	73	44	65	87
4	28	69	69	23	4	81	51	70	98
2	36	76	74	33	2	89	58	76	100,08
0	44	83	80	43	0	97	65	81	19
0,8568	53	90	85	54	0,8458	79,05	71	86	28
6	61	97	91	64	6	13	78	91	39

Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	22	85	97	50	4	64	42	79	10
2	30	91	67,02	60	2	72	48	83	20
0	38	98	07	70	0	80	54	88	30
0,8448	46	85,05	13	80	0,8338	88	61	94	42
6	54	12	18	91	6	96	67	98	51
4	62	18	23	101,01	4	84,04	73	70,03	61
2	70	25	29	12	2	11	79	08	70
0	78	32	34	23	0	19	86	13	82
0,8438	87	38	39	32	0,8328	27	92	18	91
6	95	45	44	42	6	35	98	23	107,01
4	80,03	51	49	52	4	43	89,04	28	10
2	11	58	55	63	2	51	10	32	20
0	19	65	60	74	0	59	16	37	30
0,8428	27	71	65	83	0,8318	67	23	43	42
6	35	78	70	94	6	74	39	47	52
4	43	85	76	102,04	4	82	35	52	61
2	51	91	81	14	2	90	41	57	71
0	60	98	86	25	0	98	47	62	80
0,8418	68	86,05	92	36	0,8308	85,06	53	66	91
6	76	11	96	45	6	14	59	71	108,00
4	84	18	68,02	56	4	21	65	76	10
2	92	24	07	65	2	29	71	81	20
0	81,00	31	12	76	0	37	77	85	29
0,8408	08	86,37	17	85	0,8298	45	83	90	39
6	16	44	22	96	6	53	90	96	51
4	24	50	27	103,06	4	61	96	71,00	61
2	32	57	33	17	2	68	90,02	05	70
0	40	63	37	26	0	76	08	10	81
0,8398	48	70	43	37	0,8288	84	14	14	90
6	56	76	48	47	6	92	20	19	109,00
4	64	83	53	58	4	86,00	26	24	10
2	72	89	58	67	2	07	32	29	20
0	80	96	63	78	0	15	38	33	30
0,8388	88	87,02	68	87	0,8278	23	43	37	38
6	96	09	74	98	6	31	49	42	48
4	82,04	15	78	104,08	4	38	55	47	58
2	12	21	83	18	2	46	61	52	68
0	20	28	89	29	0	54	67	56	78
0,8378	28	34	93	38	0,8268	62	73	61	88
6	36	41	99	49	6	69	79	66	98
4	44	47	69,04	59	4	77	85	71	110,08
2	52	53	08	68	2	85	91	75	18
0	60	60	14	79	0	93	97	80	28
0,8368	68	66	19	89	0,8258	87,00	91,03	85	38
6	76	72	23	98	6	08	09	89	48
4	84	79	29	105,09	4	16	15	94	58
2	92	85	34	19	2	24	20	98	66
0	83,00	92	39	30	0	3	26	72,03	76
0,8358	08	98	44	40	0,8248	39	32	08	86
6	16	88,04	49	49	6	47	38	12	96
4	24	11	54	61	4	54	44	18	111,06
2	32	17	59	70	2	62	50	23	16
0	40	23	64	80	0	70	55	27	25
0,8348	48	29	68	89	0,8238	78	61	32	35
6	56	36	74	106,01	6	85	67	36	45

Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность Р ₂₀	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	93	73	41	55	4	92,05	75	78	78
2	88,01	79	45	65	2	13	80	82	87
0	08	85	50	75	0	20	85	86	96
0,8228	16	90	53	83	0,8118	27	91	91	117,07
6	24	96	58	93	6	35	96	95	16
4	31	92,02	63	112,03	4	42	95,01	99	25
2	39	08	68	14	2	49	06	75,03	34
0	47	13	72	22	0	56	11	07	43
0,8218	54	19	76	32	0,8108	64	16	11	52
6	62	25	81	42	6	71	21	15	61
4	69	30	85	51	4	78	26	19	70
2	77	36	90	61	2	85	31	22	80
0	85	42	94	71	0	93	36	26	89
0,8208	92	47	98	81	0,8098	93,00	41	30	98
6	89,00	53	73,03	91	6	07	46	34	118,07
4	08	58	07	113,00	4	14	52	39	18
2	15	64	12	10	2	22	57	43	27
0	23	70	17	20	0	29	62	47	36
0,8198	30	75	20	29	0,8088	36	67	51	45
6	38	81	25	39	6	43	72	55	54
4	45	87	30	49	4	50	77	59	63
2	53	92	34	58	2	58	82	63	73
0	60	98	39	68	0	65	87	67	82
0,8188	68	93,04	43	78	0,8078	72	92	71	91
6	75	09	47	86	6	79	97	75	119,00
4	83	14	51	95	4	86	96,02	79	09
2	91	20	56	114,06	2	94	07	83	18
0	98	25	60	15	0	94,01	12	86	27
0,8178	90,06	31	65	25	0,8068	08	16	90	35
6	13	36	69	33	6	15	21	94	44
4	21	42	73	44	4	22	26	98	53
2	28	47	77	53	2	29	31	76,02	63
0	35	53	82	63	0	36	36	05	72
0,8168	90,43	58	86	72	0,8058	43	41	09	81
6	50	63	90	80	6	50	45	13	89
4	58	69	95	91	4	57	50	16	98
2	65	74	99	115,00	2	65	55	20	120,08
0	73	80	74,03	10	0	72	60	24	17
0,8158	80	85	07	19	0,8048	79	65	28	26
6	88	91	12	30	6	86	70	32	35
4	95	96	16	38	4	93	74	35	43
2	91,03	94,02	21	49	2	95,00	79	39	52
0	10	07	25	58	0	07	84	43	61
0,8148	17	12	29	67	0,8038	14	89	47	70
6	25	17	33	76	6	21	94	51	80
4	32	23	37	86	4	28	99	55	89
2	39	28	41	95	2	35	97,03	58	97
0	47	33	45	116,03	0	42	08	62	121,06
0,8138	54	38	49	12	0,8028	49	12	65	14
6	61	43	53	21	6	56	17	69	23
4	69	49	58	32	4	63	22	74	33
2	76	54	62	41	2	70	26	77	40
0	83	59	66	50	0	77	31	81	50
0,8128	91	64	70	59	0,8018	84	35	85	58
6	98	70	74	70	6	91	40	88	67

Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе				Плотность ρ_{20}	Содержание спирта этилового в водно-спиртовом растворе			
	в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C		в процентах		граммов в 100 мл при 20°C	миллилитров в 100 г при 20°C
	по массе	по объему				по массе	по объему		
4	98	44	92	75	2	08	81	78,00	43
2	96,04	49	96	84	0	14	85	03	51
0	11	54	77,00	94	0,7948	21	89	06	59
0,8008	18	58	03	122,01	6	27	94	09	69
6	25	63	07	11	4	34	98	12	77
4	32	67	10	19	2	41	99,02	15	85
2	39	72	14	29	0	47	06	19	93
0	46	76	17	36	0,7938	54	10	22	125,02
0,7998	52	81	21	46	6	60	14	25	10
6	59	86	25	55	4	67	18	28	18
4	66	90	28	63	2	74	22	31	26
2	73	95	32	72	0	80	26	34	34
0	80	99	35	80	0,7928	87	30	78,37	43
0,7988	87	98,04	38	90	6	93	34	41	51
6	93	08	41	98	4	99,00	38	44	59
4	97,00	12	44	123,06	2	06	42	47	67
2	07	17	48	16	0	13	46	50	75
0	14	21	53	24	0,7918	19	50	53	84
0,7978	20	25	56	32	6	26	54	56	92
6	27	29	59	40	4	32	58	60	126,01
4	34	34	63	50	2	38	62	63	09
2	41	38	66	58	0	45	66	66	17
0	47	42	69	66	0,7908	51	99,70	69	25
0,7968	54	47	73	76	6	58	74	72	33
6	61	51	76	84	4	64	78	75	42
4	67	55	79	92	2	70	82	78	50
2	74	59	83	99	0	77	86	82	58
0	81	64	86	124,09	0,7898	83	89	84	64
0,7958	88	68	90	17	6	89	93	87	72
6	94	72	93	25	4	96	97	90	81
4	98,01	77	97	35	0,78927	100,00	100,00	78,93	87

Таблица 2 -Количество (в граммах при температуре 20⁰С)воды и спирта этилового разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 кг спирта этилового концентрации 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % и 92 %

Крепость, взятого спирта, %	30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		92 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96	262	738	355	645	452	548	555	445	665	335	783	217	913	87	941	59
95	266	734	360	640	459	541	564	436	675	325	795	205	927	73	955	45
94	270	730	366	634	466	534	572	428	686	314	807	193	941	59	970	30
93	275	725	371	629	473	527	581	419	696	304	820	180	956	44	985	15
92	279	721	377	623	481	519	590	410	707	293	832	168	970	30		
91	283	717	383	617	488	512	599	401	717	283	845	155	985	15		
90	287	713	389	611	495	505	608	392	728	272	858	142				
89	292	708	395	605	503	497	617	383	739	261	871	129				
88	296	704	401	599	511	489	627	373	751	249	884	116				
87	301	699	407	593	518	482	636	364	762	238	898	102				
86	305	695	413	587	526	474	646	354	774	226	911	89				
85	310	690	419	581	534	466	656	344	786	214	925	75				
84	315	985	426	574	543	457	666	334	798	202	940	60				
83	320	980	432	568	551	449	676	324	810	190	954	46				
82	325	975	439	561	560	440	687	313	823	177	969	31				
81	330	670	446	554	568	432	698	302	836	164	984	16				
80	335	665	453	547	577	423	709	291	849	151						
79	340	660	460	540	587	413	720	280	863	137						
78	346	654	468	532	596	404	732	268	876	124						
77	351	649	475	525	605	395	743	257	890	110						
76	357	643	483	517	615	385	755	245	905	95						
75	363	637	491	509	625	375	768	232	920	80						
74	369	631	499	501	636	364	781	219	935	65						
73	375	625	507	493	646	354	794	206	951	49						
72	381	619	516	484	657	343	807	193	967	33						
71	388	612	525	475	669	331	821	179	983	17						
70	394	606	534	466	680	320	835	165								
69	401	599	543	457	692	308	849	151								
68	408	592	553	447	704	296	864	136								
67	416	584	562	438	716	284	879	121								
66	423	577	572	428	729	271	895	105								
65	431	569	583	417	742	258	911	89								

Крепость, взятого спирта, %	30 %		40 %		50 %		60 %		70 %		80 %		90 %		92 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
64	438	562	593	407	756	244	928	72								
63	447	553	604	396	770	230	945	55								
62	455	545	616	384	784	216	963	37								
61	464	536	627	373	799	201	981	19								
60	472	528	639	361	815	185										
59	482	518	652	348	830	170										
58	491	509	665	335	847	153										
57	501	499	678	322	864	136										
56	511	489	692	308	881	119										
55	522	478	706	294	899	101										
54	532	468	720	280	918	82										
53	544	456	736	264	937	63										
52	555	445	751	249	958	42										
51	567	433	768	232	978	22										
50	580	420	785	215												
49	593	407	803	197												
48	607	393	821	179												
47	621	379	840	160												
46	636	364	860	140												
45	651	349	881	119												
44	667	333	902	98												
43	684	316	925	75												
42	701	299	949	51												
41	720	280	974	26												
40	739	261														
39	759	241														
38	781	219														
37	803	197														
36	826	174														
35	851	149														
34	878	122														
33	905	95														
32	935	65														

Таблица 3 -Количество (в миллилитрах при температуре 20⁰С) воды и спирта этилового разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта этилового концентрации 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %

Концентрация взятого спирта, %	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %		65 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
95	316	707	368	658	421	607	474	556	526	504	579	451	632	397	684	343
90	333	687	389	634	444	581	500	526	556	470	611	414	667	357	722	299
85	353	665	412	609	471	551	529	493	588	434	647	374	706	313	765	252
80	375	641	438	581	500	519	562	457	625	394	688	330	750	265	812	200
75	400	614	467	549	533	483	600	417	667	349	733	280	800	211	867	141
70	429	584	500	514	571	443	643	371	714	298	786	225	857	150	929	76
65	462	549	538	473	615	396	692	319	769	240	846	161	923	81		
60	500	509	583	426	667	343	750	258	833	173	916	87				
55	545	462	636	371	727	279	818	187	909	94						
50	600	405	700	305	800	204	900	103								
45	667	336	778	225	889	113										
40	750	252	875	126												
35	857	143														

Концентрация взятого спирта, %	70 %		75 %		80 %		85 %		90 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
95	737	288	789	233	842	176	895	119	947	61
90	778	240	833	182	889	122	944	62		
85	824	190	882	127	941	64				
80	875	134	938	67						
75	933	71								
70										
65										
60										
55										
50										
45										
40										
35										

Таблица 4 -Количество (в миллилитрах при температуре 20⁰С)воды и спирта разной концентрации, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л (при 20⁰С)спирта концентрации 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %

Концентрация взятого спирта, %	30 %		35 %		40 %		45 %		50 %		55 %		60 %		65 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96,5	310,9	713,1	362,7	664,7	414,5	615,3	466,3	565,0	518,1	513,8	569,9	461,8	621,8	409,1	673,6	355,8
96,4	311,2	712,7	363,1	664,2	414,9	614,8	466,8	564,4	518,7	513,1	570,5	461,1	622,4	408,3	674,3	354,9
96,3	311,5	712,3	363,4	663,8	415,4	614,3	467,3	563,8	519,2	512,5	571,1	460,4	623,1	407,6	675,0	354,1
96,2	311,9	712,0	363,8	663,3	415,8	613,7	467,8	563,2	519,8	511,8	571,7	459,7	623,7	406,8	675,7	353,2
96,1	312,2	711,6	364,2	662,9	416,2	613,2	468,2	562,6	520,3	511,2	572,3	458,9	624,3	406,0	676,4	352,4
96,0	312,5	711,2	364,6	662,4	416,7	612,7	468,8	562,0	520,8	510,5	572,9	458,2	625,0	405,2	677,1	351,5
95,9	312,8	710,8	365,0	662,0	417,1	612,2	469,2	561,5	521,4	509,9	573,5	457,5	625,7	404,4	677,8	350,7
95,8	313,2	710,4	365,3	661,5	417,5	611,7	469,7	560,9	521,9	509,2	574,1	456,8	626,3	403,7	678,5	349,8
95,7	313,5	710,0	365,7	661,1	417,0	611,1	470,2	560,3	522,5	508,6	574,7	456,1	627,0	402,9	679,2	349,0
95,6	313,8	709,6	366,1	660,6	418,4	610,6	470,7	559,7	523,0	507,9	575,3	455,4	627,6	402,1	679,9	348,2
95,5	314,1	709,2	366,5	660,1	418,8	610,1	471,2	559,1	523,6	507,3	575,9	454,7	628,3	401,3	680,6	347,3
95,4	314,5	708,8	366,9	659,7	419,3	609,6	471,7	558,5	524,1	506,6	576,5	453,9	628,9	400,5	681,3	346,5
95,3	314,8	708,4	367,3	659,2	419,7	609,1	472,2	558,0	524,7	506,0	577,1	453,2	629,6	399,7	682,1	345,6
95,2	315,1	708,0	367,6	658,8	420,2	608,5	472,7	557,4	525,2	505,3	577,7	452,5	630,3	399,0	682,8	344,8
95,1	315,5	707,6	368,0	658,3	420,6	608,0	473,2	556,8	525,8	504,7	578,3	451,8	630,9	398,2	683,5	343,9

Концентрация взятого спирта, %	70 %		75 %		80 %		85 %		90 %		95 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96,5	725,4	301,8	777,2	247,2	829,0	192,0	880,8	135,8	932,6	78,2	984,5	19,6
96,4	726,1	300,9	778,0	246,3	829,9	190,9	881,7	134,7	933,6	77,1	985,5	17,3
96,3	726,9	300,0	778,8	245,3	830,7	189,9	882,7	133,6	934,6	75,9	986,5	16,1
96,2	727,7	299,1	779,6	244,3	831,6	188,8	883,6	132,4	935,6	74,7	987,5	14,9
96,1	728,4	298,2	780,4	243,3	832,5	187,8	884,5	131,3	936,5	73,6	988,6	13,6
96,0	729,2	297,2	781,3	242,4	833,3	186,8	885,4	130,2	937,5	72,4	989,6	12,4
95,9	729,9	296,3	782,1	241,4	834,2	185,7	886,3	129,1	938,5	71,2	990,6	11,2
95,8	730,7	295,4	782,9	240,4	835,1	184,7	887,3	128,0	939,5	70,0	991,6	9,9
95,7	731,5	294,5	783,7	239,4	835,9	183,6	888,2	126,9	940,4	68,9	992,7	8,7
95,6	732,2	293,6	784,5	238,5	836,8	182,6	889,1	125,8	941,4	67,7	993,7	7,5
95,5	733,0	292,7	785,3	237,5	837,7	181,6	890,1	124,7	942,4	66,5	994,8	6,2
95,4	733,7	291,8	786,2	236,5	838,6	180,5	891,0	123,6	943,4	65,4	995,8	5,0
95,3	734,5	290,9	787,0	235,5	839,5	179,5	891,9	122,5	944,4	64,2	996,8	3,7
95,2	735,3	290,0	787,8	234,5	840,3	178,4	892,9	121,4	945,4	63,0	997,9	2,5
95,1	736,1	289,0	788,6	233,6	841,2	177,4	893,8	120,3	946,4	61,8	998,9	1,3

Таблица 5 -Количество (в миллилитрах при температуре 20⁰С) воды и спирта этилового концентрации 96,6 % - 97,0 %, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л (при 20⁰С)спирта этилового концентрации 40 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %

Концентрация взятого спирта, %	40 %		70 %		80 %		90 %		95 %	
	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода	спирт	вода
96,6	414,1	615,8	724,6	302,7	828,2	193,0	931,7	79,4	983,4	19,8
96,7	413,7	616,3	723,9	303,6	827,3	194,0	930,7	80,6	982,4	21,0
96,8	413,2	616,8	723,1	304,5	826,5	195,7	929,7	81,7	981,4	22,3
96,9	412,8	617,4	722,4	305,4	825,6	196,1	928,8	82,9	980,4	23,5
97,0	412,4	617,9	721,7	306,3	824,7	197,1	927,8	84,0	979,4	24,7

Таблица 6 – Получение спирта этилового различной концентрации при 20⁰С

Крепость, разводимого спирта (1000 объемов), %	30 %	35 %	40 %	45 %	50 %	55 %	60 %	65 %	70 %	75 %	80 %	85 %	90 %
35	167												
40	335	144											
45	505	290	127										
50	674	436	255	114									
55	845	583	384	229	103								
60	1017	730	514	344	207	95							
65	1189	878	644	460	311	190	88						
70	1360	1027	774	577	417	285	175	81					
75	1535	1177	906	694	523	382	264	163	76				
80	1709	1327	1039	812	630	480	353	246	153	72			
85	1884	1478	1172	932	738	578	443	329	231	144	68		
90	2061	1630	1306	1052	847	677	535	414	310	218	138	65	
95	2239	1785	1443	1174	957	779	629	501	391	295	209	133	64

Примечание: цифра в месте пересечения горизонтальной и вертикальной строк указывает объем воды при 20⁰С, которой следует прилить к 1000 объемам спирта этилового имеющейся концентрации при 20⁰С, для получения разведения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Классификация мазевых основ

Основа	Свойства основы	
1. Липофильные основы		
ЖИРОВЫЕ ОСНОВЫ		
Свиной жир- <i>Adeps suillus seu Axungia porcina (depurata)</i>.	Смесь триглицеридов стеариновой, пальмитиновой, олеиновой и линолевой кислот. Содержит также небольшое количество холестерина. Это белая масса практически без запаха. Температура плавления равна 34-36 °С.	
	Достоинства: Мази на свином жире хорошо всасываются кожей, не оказывают раздражающего действия и легко удаляются мыльной водой. Свиной жир легко смешивается и сплавляется с другими жирами, восками, углеводородами, смолами и жирными кислотами. Благодаря содержанию стеарина, свиной жир инкорпорирует до 25 % воды, 70 % спирта этилового, 35 % глицерина, образуя с ними стабильные эмульсионные системы	Недостатки: Под влиянием света, тепла, воздуха и микроорганизмов прогоркает, приобретая резкий, неприятный запах, кислую реакцию и раздражающее действие. Твёрдый свиной жир способен к окислению, он не пригоден для изготовления мазей с окислителями. Реагирует с компонентами щелочного характера, солями тяжёлых металлов, цинком, медью и висмутом - при этом образуются мыла. Мази темнеют, становятся плотными и вязкими.
Растительные жиры - <i>Olea</i>	Большая их часть имеет жирную консистенцию, что связано с высоким содержанием глицеридов непредельных кислот. В связи с этим, растительные жиры могут использоваться только как компоненты мазевых основ. Наиболее широко применяются подсолнечное, арахисовое, оливковое, персиковое, миндальное, абрикосовое масла.	
	Достоинства: биологическая безвредность, фармакологическая индифферентность, проникают через эпидермис.	Недостатки: По своей устойчивости, растительные жиры аналогичны животным - прогоркают при длительном хранении, но благодаря содержанию фитонцидов, они более устойчивы к воздействию микроорганизмов.
Гидрогенизированные жиры	Полусинтетический продукт, получаемый каталитическим гидрированием жирных растительных масел. При этом непредельные глицериды жирных масел переходят в предельные, мягкой консистенции. В зависимости от степени гидрогенизации можно получить жиры различной консистенции.	
	Достоинства: Обладая положительными	Недостатки: см. растительные жиры

	качествами животных жиров, они характеризуются большей устойчивостью.	
Гидрожир или «саломас» (сало из масла) – Adepshydrogenisatus.	Получают из рафинированных растительных масел. По свойствам подобен жирам, но имеет более вязкую консистенцию. В качестве основы используют его сплав с растительным маслом, называемый «растительным салом».	
Комбижир — Adepscompositus.	Состоит из пищевого саломаса, растительного масла и свиного жира. Зарубежные фармакопеи разрешают к применению гидрогенизированное арахисовое и касторовое масла.	
УГЛЕВОДОРОДНЫЕ ОСНОВЫ	Являются продуктами переработки нефти.	
	Достоинства: химическая индифферентность, стабильность и совместимость с большинством фармацевтических субстанций	
Вазелин - Vaselineum.	Смесь жидких, полужидких и твердых углеводородов с $C_{17} + C_{35}$. Вязкая масса, тянущаяся нитями, белого или желтоватого цвета. Температура плавления равна 37-50°C. Смешивается с жирами, жирными маслами (за исключением касторового). Инкорпорирует до 5 % воды за счёт вязкости.	
	Достоинства: см. основы углеводородные	Недостатки: Не всасывается кожей.
Парафин - Parafinum.	Смесь предельных высокоплавких углеводородов с температурой плавления 50-57°C. Белая жирная на ощупь масса. Используется как уплотнитель мазевых основ.	
Вазелиновое масло - Oleum vaselini seu Parafinum liquidum.	Смесь предельных углеводородов с $C_{10} + C_{15}$. Бесцветная маслянистая жидкость, смягчающая мазевые основы. Смешивается с жирами, маслами (за исключением касторового) и обладает всеми недостатками вазелина.	
Озокерит- Ozoceritum	Воскоподобный минерал темно-коричневого цвета с запахом нефти. В химическом отношении это смесь высокомолекулярных углеводородов. Содержит серу и смолы. Температура плавления 50-65°C. Применяется как уплотнитель.	
Церезин - Ceresinum	Очищенный озокерит. Аморфная бесцветная ломкая масса с температурой плавления 68-72°C. Применяется как уплотнитель.	
Искусственный вазелин – Vaselineum artificiale	Сплавы парафина, озокерита, церезина в различных соотношениях. Наиболее качественным является искусственный вазелин с церезином.	
Нафталанская нефть — Naphthalanum liquidum rafinatum	Густая сиропообразная жидкость чёрного цвета с зеленоватой флюоресценцией и специфическим запахом. Хорошо смешивается с жирными маслами и глицерином. Оказывает местное анестезирующее и антимикробное действие.	
Полиэтиленовые или	Представляют собой сплав низкомолекулярного полистилена или полипропилена с минеральными	

<i>полипропиленовые гели.</i>	маслами. Достаточно индифферентны, совместимы с рядом фармацевтических субстанций.	
СИЛИКОНОВЫ ОСНОВЫ	<p>их обязательным компонентом являются полиорганосилоксановые жидкости (ПОСЖ). ПОСЖ имеют названия: эсилон-4 (степень конденсации равна 5) или эсилон-5 (степень конденсации равна 12). Их применяют как составной компонент сложных мазевых основ. Образуют однородные сплавы с вазелином или ланолином безводным. Хорошо смешиваются с жирными и минеральными маслами.</p> <p>Силиконовые основы получают двумя способами: сплавлением силиконовой жидкости с другими гидрофобными компонентами, либо загущением силиконовой жидкости азросилом. В качестве основы используется <i>эсилон-азросильная основа</i> состава: эсилон-5 - 84 части, азросила - 16 частей. По внешнему виду это бесцветный прозрачный гель.</p>	
	<i>Достоинства:</i> высокая стабильность, отсутствие раздражающего действия, не нарушает физиологических функций кожи.	<i>Недостатки:</i> медленно высвобождает фармацевтические субстанции, может использоваться только для мазей поверхностного действия. Также вызывает поражение конъюнктивы глаза, поэтому не может использоваться в глазных мазях.
I. Гидрофильные (водорастворимые) основы		
<i>Достоинства:</i> характеризуются способностью растворяться в воде или практически неограниченно смешиваться с ней. а) возможность введения значительного количества водных растворов фарм. субстанций; б) легко высвобождают фармацевтические субстанции и обеспечивают их высокую биологическую доступность; в) легко удаляются с места нанесения и смываются водой	<i>Недостатки:</i> а) микробная контаминация (не относится к ПЭО) б) быстро высыхают (не относятся к ПЭО) в) не совместимы с рядом фармацевтических субстанций г) подвержены синерезису (явление, при котором выделяется жидкая фаза)	
Гели крахмала - крахмально-глицериновый гель, или глицериновая мазь	7% крахмальный раствор, изготовленный на глицерине. Бесцветная, прозрачная, однородная, вязкая масса, легко распределяющаяся по слизистым оболочкам. Недостатком данной основы является малая стабильность глицериновой мази вследствие синерезиса и невозможность длительного хранения (в аптечной практике практически не используется).	
Внеклеточный полисахаридаубазидан - полисахаридов микробного происхождения	Получаемый при микробиологическом синтезе с помощью дрожжевого гриба <i>Anteobasidium pullulans</i> . Обладает хорошей растворимостью в воде, дает вязкие растворы, пластичные гели. Аубазидан (0,6%) образует гели, которые могут использоваться как основа для мазей, он также является эффективным стабилизатором и эмульгатором.	

Желатино-глицериновый гель	Содержит 1-3% желатина, 10-30% глицерина, 70-80% воды. Это прозрачный гель светло-желтого цвета, легко разжижающийся при втирании в кожу, плотность и упругость зависят от количественного содержания желатина. Применяются для получения защитных мазей (кожных клеев). Недостатком является способность к синерезису и малая устойчивость к микробной контаминации.	
Коллагеновые гели	Путем набухания порошка коллагена в воде в концентрации 2-5% образуется вязкий бесцветный гель. Коллаген обеспечивает резорбцию и утилизацию основы, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей.	
Эфиры целлюлозы	<p>Наиболее широко используют 5-7% водные растворы <i>метилцеллюлозы (МЦ)</i>, представляющие собой вязкие структурированные гели, при высыхании которых на коже образуются упругие пленки, поэтому их применяют при изготовлении защитных мазей. Иногда для уменьшения высыхаемости геля МЦ к нему добавляют глицерин: 6 ч МЦ, 20 частей глицерина, 74 части воды очищенной - пример основы, имеющей вид бесцветного эластичного геля, нейтральной реакции, устойчивой при хранении. 3% гель МЦ рекомендован в качестве основы для глазных мазей; он не вызывает местной реакции в отличие от мазей, приготовленных на вазелине.</p> <p><i>Натрийкарбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ)</i> - натриевая соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты. Представляет собой белый или слегка желтоватый порошкообразный или волокнистый продукт без запаха, растворима в холодной или горячей воде, 50% водном растворе этанола. Применяют в качестве эмульгатора, стабилизатора и формообразователя в мазях и эмульсиях. Гели NaКМЦ, чаще всего 4-6% готовят при нагревании (иногда с добавлением глицерина, например, 6 частей NaКМЦ, 10 частей глицерина, 84 части воды очищенной). Так же, как и гели МЦ, они прозрачны, бесцветны, но вследствие щелочной среды (рН 6,5-8,0) они могут изменять кислую реакцию эпидермиса кожи. Предложена основа состава: NaКМЦ - 4,5 части, ПВП - 1,5 части, глицерина 10 частей, пропиленгликоля - 5 частей, нипагина 0,025 частей, воды очищенной до 100 частей. Обладает мягким и длительным осмотическим эффектом.</p>	
	<p>Достоинства: имеют высокую осмотическую активность, в связи с чем способствуют отторжению некротических масс, очищают рану, впитывая равное отделение.</p>	<p>Недостатки: несовместимы с некоторыми веществами: резорцином, танином, растворами йода, известковой водой, солями тяжелых металлов и др.</p>
Полиэтиленоксиды(ПЭО) макроголы.	Широко применяемых за рубежом, главенствующее место заняли макроголы или полиэтиленоксиды (ПЭО).	
	Достоинства: хорошо растворимы в воде;	Недостатки: несовместимость с фенолами,

	способны растворять гидрофильные и гидрофобные лекарственные вещества; способны хорошо наноситься на кожу, не препятствовать газообмену кожи и не нарушать деятельности желез; легко смываются; обладают слабым бактерицидным действием - соединения не подвергаются действию микроорганизмов; физиологически индифферентны; в ряде случаев позволяют уменьшить дозы действующих веществ; имеют неограниченный срок хранения в фарфоровых сосудах; устойчивы в условиях тропиков.	солями серебра, ртути, йодом, танином. Кроме того, они обезвреживают слизистые оболочки, вызывая раздражение и чувство жжения.
Фитостерин	Бело-желтый кристаллический порошок, получаемый в результате гидролиза из хвойной древесины. Содержит 60% стероидов. Важнейшим его свойством является мощное водопоглощающее действие. Хорошо проникающие в кожу фитостериновые основы применяются для лечения экзем, чешуйчатого лишая.	
III. Дифильные мазевые основы		
это искусственно созданные системы, обладающие одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами. Обязательным компонентом является эмульгатор (ПАВ), который обеспечивает высвобождение и всасывание ЛВ. Дифильные основы способны инкорпорировать как жир-, так и водорастворимые субстанции. Обладают мягкой консистенцией и легко распределяются по поверхности кожи и слизистых оболочек. В отличие от углеводородных основ, обеспечивают высокую резорбцию фармацевтических субстанций из мазей, не препятствуют газо- и теплообмену кожных покровов, поддерживают водный баланс кожи, обладают хорошими консистентными свойствами.		
Ланолин – Lanolinum anhydricum seu Adeps Lanac	Жироподобное вещество, получаемое из промывных вод овечьей шерсти. Это густая, вязкая масса желтого или желто-бурого цвета, температура плавления 36-42°C. Несмотря на то, что ланолин относят к липофильным веществам, он проявляет свойства дифильной основы. Ланолин способен эмульгировать до 200-240 % (от собственной массы) воды, до 140 % глицерина и около 40 % спирта этилового 70 % концентрации. Применяется в составе дифильных основ.	
Воски. Воскчелиный – Ceraflava, Ceraalba	Сложные эфиры жирных кислот и высших одноатомных спиртов. В качестве компонента основ используют пчелиный воск, представляющий собой твердую ломкую массу темно-желтого цвета с температурой плавления 63-65°C. Воски химически инертны. Хорошо сплавляются с жирами и	

	углеводами. Применяются для уплотнения мазевых основ.
<i>Спермацет - Cetaceum.</i>	Сложный эфир жирных кислот и спирта цетилового. Твёрдая жирная масса с температурой плавления 42-54°C. Легко сплавляется с жирами, углеводородами и широко применяется в технологии кремов и косметических мазей.
АБСОРБЦИОННЫЕ ОСНОВЫ	Безводные композиции – композиции липофильных основ (вазелин и др.) с эмульгатором (ПАВ), обладают способностью инкорпорировать воду с образованием эмульсионной основы типа «вода/масло». В аптечной практике наиболее часто встречаются композиции с ланолином.
ЭМУЛЬСИОННЫЕ ОСНОВЫ	Отличаются от абсорбционных основ тем, что содержат воду. Могут быть 2 типов: «масло/вода» и «вода/масло». Это дает возможность вводить фармацевтические субстанции как в водную, так и в жировую фазу. Данные мазевые основы обладают большим преимуществом перед другими благодаря их способности резко усиливать резорбцию кожей фармацевтические субстанции.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Классификация суппозиторных основ

Основа	Свойства основы	
Масло какао (<i>Butirumcacao</i>)	Липофильные основы Растительный жир шоколадного дерева. В химическом отношении – это смесь триглицеридов – сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот – стеариновой, пальмитиновой, олеиновой, лауриновой и др. Масло какао представляет собой куски светло-желтого цвета с приятным шоколадным запахом и вкусом. Температура плавления 30-34 ⁰ С. Масло какао смешивается с различными фармацевтическими субстанциями и достаточно легко их отдает. Из этой основы можно готовить суппозитории методом ручного формования, прессования и выливания в формы. Лучшая основа для изготовления суппозиториев.	
		Недостатки: при хранении масла какао при температуре более 10 ⁰ С оно превращается в полиморфные модификации, которые плавятся при t=24-26 ⁰ С. В этом случае суппозитории будут плавиться в руках пациента. При нагревании выше температуры плавления масло какао медленно застывает (при более низкой температуре, равной 23-26 ⁰ С). Масло какао содержит до 30% олеиновой кислоты, что является причиной его прогоркания (при этом масло какао становится белым). Эту основу трудно использовать в жаркое время года. Оно плохо эмульгирует воду и водные растворы. К тому же – это импортный продукт.
Ланоль	Смесьцетилового эфира кислоты фталевой и свободного спирта цетилового. Это твердая масса с температурой плавления 36-37 ⁰ С. За рубежом применяется <i>лазутол</i> - по составу эта основа близка к ланолу. Представляет собой смесь эфиров фталевой кислоты с высшими жирными спиртами (в основном цетиловым) с добавлением свободных спиртов цетилового, стеаринового и неионогенного эмульгатора.	
Ланолевая основа	Сплавленлаоля (60-80%), гидрогенизированного жира (10-20%) и парафина (10-20%), температура	

	плавления 35-37°С.			
Гидрогенизированные жиры.	<p>Давно вошли в аптечную практику в качестве суппозиторных основ. Первые составы носили название бутиролов (Butirolum) и представляли собой сплав гидрогенизированных жиров с 4% парафина. Современный бутирол содержит до 30% масла какао.</p> <p>Используется также гидрогенизат хлопкового масла с добавкой эмульгатора Т-2 (ГХМ 5Т). За счет входящего в состав основы эмульгатора она способна инкорпорировать жидкости. Имеет температуру плавления 35-37°С. Готовят суппозитории на этой основе чаще всего методом выливания.</p> <p>Реже используют гидрогенизаты арахисового и пальмоядрового масла и тоже с добавкой 5% эмульгатора Т-2 (АМ 5Т и ПЯМ 5Т).</p>			
Bimencol (Witepsol).	<p>Смесь триглицеридов кислоты лауриновой (с содержанием до 1% кислоты в свободном состоянии). Основа характеризуется высокой стабильностью и фармакологической индифферентностью. Совместима с подавляющей частью фармацевтических субстанций. Температура плавления в зависимости от марки 33-39°С. Суппозитории готовят методом выливания.</p>			
Твердый жир типа А и В.	<p>Тип А - твердый жир кондитерский.</p> <p>Тип В - твердый жир кондитерский + 1-5% Т-1 или N 1.</p>			
Гидрофильные основы				
Желатино-глицериновая основа	<p>Желатина медицинского 1,0 г, глицерина 5,0 г и воды 2,0 г. Желатин заливают водой и оставляют для набухания на 1-1,5 ч в глицерине. Набухший желатин нагревают на водяной бане до получения однородной массы.</p> <table><tr><td><p>Достоинства: Полученная основа плавится при температуре тела, легко смешивается с субстанциями, растворимыми в воде и глицерине. Фармацевтические субстанции легко всасываются из этой основы.</p></td><td><p>Недостатки: недостаточная прочность и твердость суппозиториев, поэтому чаще готовят суппозитории вагинальные. Массу нельзя изготовить впрок, так как при хранении студень постепенно высыхает, что приводит к повышению его температуры плавления. Кроме того, желатин - белковый продукт, подвергается микробной контаминации, несовместим с дубильными веществами, кислотами, щелочами. С солями тяжелых металлов образует нерастворимые продукты. Введение в желатино-глицериновую массу больших количеств солей приводит к ее</p></td></tr></table>		<p>Достоинства: Полученная основа плавится при температуре тела, легко смешивается с субстанциями, растворимыми в воде и глицерине. Фармацевтические субстанции легко всасываются из этой основы.</p>	<p>Недостатки: недостаточная прочность и твердость суппозиториев, поэтому чаще готовят суппозитории вагинальные. Массу нельзя изготовить впрок, так как при хранении студень постепенно высыхает, что приводит к повышению его температуры плавления. Кроме того, желатин - белковый продукт, подвергается микробной контаминации, несовместим с дубильными веществами, кислотами, щелочами. С солями тяжелых металлов образует нерастворимые продукты. Введение в желатино-глицериновую массу больших количеств солей приводит к ее</p>
<p>Достоинства: Полученная основа плавится при температуре тела, легко смешивается с субстанциями, растворимыми в воде и глицерине. Фармацевтические субстанции легко всасываются из этой основы.</p>	<p>Недостатки: недостаточная прочность и твердость суппозиториев, поэтому чаще готовят суппозитории вагинальные. Массу нельзя изготовить впрок, так как при хранении студень постепенно высыхает, что приводит к повышению его температуры плавления. Кроме того, желатин - белковый продукт, подвергается микробной контаминации, несовместим с дубильными веществами, кислотами, щелочами. С солями тяжелых металлов образует нерастворимые продукты. Введение в желатино-глицериновую массу больших количеств солей приводит к ее</p>			

	синерезису.	
Мыльно-глицериновая основа	Натрия карбоната кристаллического 2,6 г, глицерина 60,0 г, кислоты стеариновой 5,0 г. Изготовление основы: в 60,0 г глицерина растворяют 2,6 г натрия карбоната при нагревании на водяной бане, после чего небольшими порциями добавляют 5,0 кислоты стеариновой. После выделения углекислоты и исчезновения пены массу разливают в формы с таким расчетом, чтобы каждый суппозиторий содержал 3,0 г глицерина. Проще изготовить такую основу сплавлением медицинского мыла с глицерином.	
	Достоинства: суппозитории направленного действия – обладают слабительным эффектом.	Недостатки: мыльно-глицериновые суппозитории оказывают местное раздражающее действие на слизистую кишечника, в связи с чем применяются в качестве слабительных средств.
Макроголы	Наиболее часто применяют в медицинской практике. Консистенция макроголов зависит от степени их полимеризации. Наиболее часто используют макрогол-4000 или сплав макрогол-4000 - 90 ч. и макрогол-400 - 10 ч.	
	Достоинства: <ul style="list-style-type: none"> ✓ растворимость в секретах слизистых оболочек; ✓ способность полностью отдавать действующие вещества; ✓ стойкость при хранении; ✓ используют для изготовления суппозиториев как методом выливания, так и методом прессования; ✓ их можно использовать в условиях повышенной температуры. 	Недостатки: <ul style="list-style-type: none"> ✓ несовместимы с солями серебра, ртути, бромиды, иодиды, салицилатами, многими антибиотиками и сульфаниламидами, фенолами); ✓ медленная и неполная растворимость в прямой кишке; ✓ возможное вытекание основы; ✓ обезвоживающее и прижигающее действие на слизистую оболочку (суппозитории на макроголах перед введением рекомендуют смачивать водой).
Дифильные основы - это комбинация гидрофильной и липофильной фаз. Например: гидрофильная фаза: желатин 11 ч, вода 26 ч, глицерин 45 ч		
липофильная фаза: твердый жир 22 ч		

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Сроки годности и условия стерилизации растворов внутреннего употребления для новорожденных в контейнерах, герметично укупоренных резиновыми пробками «под обкатку».

Наименование раствора и концентрация	Срок годности в сут. при темп, не выше 25°С	Хранение	Условия стерилизации (температура, время)	Примечания
Растворы для внутреннего применения				
Вода очищенная			120°С-8 мин	
Раствор глюкозы 5, 10 или 25%	30		120°С - 8 мин	Готовят без стабилизатора
Раствор глюкозы 5% - 100 мл, кислоты аскорбиновой -1 г	5	В защищенном от света месте	100°С - 30 мин	Готовят на свежeproкипяченной воде очищенной. При фасовке контейнеры заполняют доверху
Раствор глюкозы 10 или 20% - 100 мл, кислоты глyтаминовой -1 г	30	В защищенном от света месте	120°С - 8 мин	
Раствор дибазола 0,01%	30		120°С - 8 мин	
Раствор димедрола 0,02%	30	В защищенном от света месте	120°С - 8 мин	Следует использовать только в концентрации 0,02% и фасовке по 10 мл. В условиях родильного дома следует воздержаться от применения растворов димедрола, учитывая его выраженное седативное действие, угнетающее влияние на ЦНС и возможность развития интоксикации
Раствор калия ацетата 0,5%	30		120°С - 8 мин	
Раствор калия йодида 0,5%	30	В защищенном от света месте	120°С - 8 мин	Фасовка раствора не должна превышать 20 мл

Раствор кальция глюконата 1, 3 или 5%	7		120 °С - 8 мин	Растворяют в горячей воде
Раствор кальция лактата 3 или 5%	30		120°С - 8 мин	Готовят с учетом фактического содержания влаги в лекарственном средстве
Раствор кальция хлорида 3%	30		120°С - 8 мин	Для изготовления растворов целесообразно использовать 10-50% концентрат
Раствор кислоты аскорбиновой 1%	5	В защищенном от света месте - не более 5 сут.	100°С - 30 мин	Готовят на свежeproкипяченной воде очищенной. При фасовке контейнеры заполняют доверху
Раствор кислоты никотиновой 0,05%	30	В защищенном от света месте	120°С - 8 мин	
Раствор кислоты хлористоводородной 1%	30		120°С - 8 мин.	При изготовлении используют разведенную кислоту хлористоводородную (8,2-8,4%, принимая ее за 100%)
Раствор натрия бромида 1%	30	В защищенном от света месте	120°С - 8 мин	
Растворы для наружного применения				
Растворы этикридина лактата 0,1%; раствор состава: фурацилина 0,2%, раствора натрия хлорида 0,9 % или 10 %	30	В защищенном от света месте - 30 суток	120°С - 8 мин.	
Водные растворы, готовящиеся без последующей стерилизации				
Раствор калия перманганата 5 %	2	В защищенном от света месте - 2 суток		Готовят на стерильной воде очищенной, разливают в стерильные контейнеры,

Раствор колларгола 2 %	30	В защищенном от света месте - 30 суток		укупоривают полиэтиленовыми пробками и навинчивающими крышками
Раствор водорода пероксида 3 %	15	В защищенном от света месте -15 суток.		
Неводные растворы для наружного применения				
Раствор натрия тетрабората 19% в глицерине	30		120°C - 8 мин	
Раствор бриллиантового зеленого спиртовой 1%	2 года	после вскрытия упаковки раствор можно использовать до истечения срока годности		Готовят на 60 % спирте этиловом
Глазные капли				
Раствор колларгола 2%, 3%	30	в защищенном от света месте		Готовят в асептических условиях без последующей стерилизации. Допускается фильтрование раствора через бумажный беззольный фильтр
Раствор сульфацил-натрия 10%, 20%, 30%	30		120°C 8 мин	Раствор стабилизируют добавлением натрия тиосульфата и кислоты хлористоводородной
Порошки				
1. Дибазола 0,001 Сахара (глюкозы) 0,2 2. Димедрола 0,002 Сахара (глюкозы) 0,2	90	В защищенном от света месте		В асептических условиях

3. Фенобарбитала 0,002 или 0,005 Сахара (глюкозы)				
Эуфиллина 0,003 Сахара 0,2	20			Запрещается замена сахара в указанной прописи на глюкозу во избежание отсыревания порошков
Присыпки ксероформа	15	В защищенном от света месте	180°C - 30 мин	Фасуют по 10,0 г в стеклянные контейнеры. Стерилизуют в открытом виде в сухожаровом шкафу. Контейнеры в асептических условиях укупоривают обработанными резиновыми пробками под обкатку
Масла: персиковое, оливковое, подсолнечное, вазелиновое.		В прохладном, защищенном от света месте - 30 суток	180°C - 30 мин.	Стерилизуют в сухожаровом шкафу в контейнерах для крови вместимостью 50 мл, укупоренных резиновыми пробками под обкатку.
Мазитанина 1% и 5%: Состав 1 %-ной мази: Танина 1,0 г Воды очищенной 1,0 г Вазелина 98,0 г Состав 5 %-ной мази: Танина 5,0 г Воды очищенной 5,0 г Ланолина безводного 5,0 г Вазелина 85,0 г	15	В прохладном, защищенном от света месте - 15 дней.		Готовят в асептических условиях на стерильной основе, с использованием стерильных ступок. Фармацевтические субстанции вводят в основу в виде водных растворов независимо от концентрации, иначе их терапевтическое действие не будет проявляться



ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов, А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А.С. Гаврилов. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. – Т.1. Общие методы контроля лекарственных средств/ М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А.Шерякова. – Молодечно: тип. «Победа», 2012.
3. Грецкий, В.М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм: учеб.пособие/В.М.Грецкий, В.С.Хаменок.- 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина - 1991. - 320 с.
4. Грицкевич, В.П. С факелом в руках: Их истории белорусской медицины. - Мн.: Наука и техника, 1987. - 271 с.
5. Елисеев, Ю.Ю. Полный справочник фармацевта: справочник; под редакцией Елисеева Ю.Ю. – М.:«Эксмо-Пресс», 2006 – 768 с.
6. Инструкция о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники: Постановление МЗ РБ № 81 от 22.11.2002 г.
7. Ищенко, В. И. Курс лекций по промышленной технологии лекарственных средств / В.И. Ищенко. - Витебск, изд-во ВГМУ, 2001. – 368 с.
8. Карташов, В.С. Занимательная фармация/В.С.Карташов. – М.: издательство «Спутник+», 2011. – 230 с.
9. Краснюк, И.И. Технология лекарственных форм / И.И. Краснюк. - М., 2006.
- 10.Краснюк, И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник для фармацевтических факультетов ВУЗов/И.И.Краснюк, Г.В.Михайлова, Л.И.Мурадова. -М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 560 с.
- 11.Кугач, В.В. Курс лекций по аптечной технологии приготовления лекарственных форм/ В.В.Кугач. – Витебск, 2012. –349 с.
- 12.Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., и доп. – М.: Новая волна, 2011. – 1216 с.
- 13.Милованова, Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм: уч.пособие/ Л.Н.Милованова, Н.М.Турсова, Е.В.Бабошина; серия «Медицина для вас». - Ростов н/Д: «Феникс», 2002. – 448 с.
- 14.Миншутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства/под ред. Н.В.Миншудиной/: в 2-х томах. - Т. 1. – М.: Издательство БИНОМ, 2012. – 328 с., ил.

15. Миншутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства/под ред. Н.В. Миншутиной./: в 2-х томах. - Т. 2. - М.: Издательство БИНОМ, 2013. - 480 с., ил.
16. Муравьев, И. А. Технология лекарств: учебник в 2-х томах - Т. 1, 2. - М.: Медицина, 1980. - 704 с.
17. О внесении дополнений и изменений в приказ МЗ РБ № 149 от 19 мая 1998 г «Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Перечень лекарственных средств (субстанций), требующих особых условий хранения»: Приказ МЗ РБ № 226 от 16.07.1999 г.
18. О внесении изменений и дополнений в постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 и от 31.10.2007 г. № 99: Постановление № 181 от 31.10.2008 г.
19. О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках: Постановление МЗ РБ № 35 от 14.08.2000 г.
20. О лекарственных средствах: Закон Республики Беларусь от 20.07.2006 г. № 161-З; введ. 26.07.2006 г. № 2/1258. в редакции Закона Республики Беларусь № 27-З от 15 июня 2009 г. «О внесении изменений и дополнений в некоторые законы Республики Беларусь по вопросам обращения лекарственных средств» - Минск: Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2009 г., № 148, 2/1579.
21. О лицензировании отдельных видов деятельности: Указ Президента Республики Беларусь от 01.09.2010 г. № 450.
22. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптеки»: Постановление № 154 от 01.10.2012 г.
23. Об утверждении инструкции о порядке приобретения, хранения, реализации и использования наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 51 от 28.12.2004 г.
24. Об утверждении инструкции о требованиях к технической укрепленности и оснащению техническими системами охраны помещений, предназначенных для хранения наркотических средств и психотропных веществ: Постановление Министерства Внутренних Дел и Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 105/9 от 04.04.2005 г.
25. Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники: Приказ МЗ РБ № 149; введ. 19.05.1998 г.

26. Об утверждении Инструкции по оформлению лекарственных средств, изготовленных и фасованных в аптеках, и готовых лекарственных средств и фармацевтических субстанций, фасованных в аптеках и на аптечных складах: Постановление МЗ РБ № 81 от 04.10.2006 г.
27. Об утверждении перечня лекарственных средств списка «А» и правил хранения лекарственных средств списка «А»: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 16 от 24.06.2005 г.
28. Об утверждении республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь: Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 26 от 28.05.2003 г.
29. Погорелов, В.И. Фармацевтическая технология: учебное пособие. Для фармацевтических училищ и колледжей/ под ред. В.И. Погорелова. – Ростов н/Д: Феникс, 2002. – 544 с.
30. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм /под ред. Т. С. Кондратьевой. - М., Медицина. - 1986. – 288 с.
31. Семенченко, В.Ф. История фармации: учебное пособие. – Москва: ИКЦ «МарТ»; Ростов н/Д: Издательский центр «МарТ», 2003. – 640 с.
32. Синев, Л.Н., Гуревич, И.Я. Технология и анализ лекарств / Л.Н. Синев, И.Я. Гуревич. - М., 1989.
33. Справочник фармацевта под ред. А.И. Тенцовой, М 1981 – 384 с.
34. Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х томах. Том 1 /под ред. Т. С. Кондратьевой/. - М., 1991. – 496 с.
35. Хишова, О.М. Практическое руководство по фармацевтической технологии аптечного изготовления лекарственных средств для студентов 3 курса очного отделения: пособие/ О.М.Хишова [и др.]. - Витебск: ВГМУ, 2008. – 432 с.
36. Эльяшевич, Е.Г. История фармации в лекциях/ Е.Г.Эльяшевич. – Минск: ООО «Мэджик», 2012. – 172 с.
37. Юркевич, А.Б. Подходы к планировочным решениям аптек в начале XXI века/ А.Б. Юркевич, И.И.Бурак // Вестник фармации. - Витебск, 2007. - № 4 (38). - С. 18-30.
38. Юркевич, А.Б. Эффективность применения электрохимически активированных растворов в аптечных организациях/ А.Б.Юркевич, И.И.Бурак // Вестник фармации. - 2004. - № 2. - С. 13-21.
39. Интернет-ресурсы: pharmlabs.unc.edu, compoundingtoday.com, shop.tps-online.com, mohawkmedicalmall.com, icare.univ-lille.fr, www.chem.asu.wandachem.net, pharmwestnick.ru

Учебное издание
Юркевич Анна Борисовна,
Бурак Иван Иванович

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ АПТЕЧНОГО
ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

пособие

Редактор Юркевич А.Б.
Технический редактор Борисов И.А.
Компьютерная верстка Юркевич А.Б.
Корректор Юркевич А.Б.

Подписано в печать 8.05.14. Формат бумаги 64×84/16
Бумага типографская №2, гарнитура ТАЙМС Усл. печ. л. 24.53
Уч.-изд. л. 26.38. Тираж 450 экз. Заказ № 352.
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный
медицинский университет»
ЛП №02330/453 от 30.12.2013 г.
пр-т Фрунзе, 27, 210602, Витебск